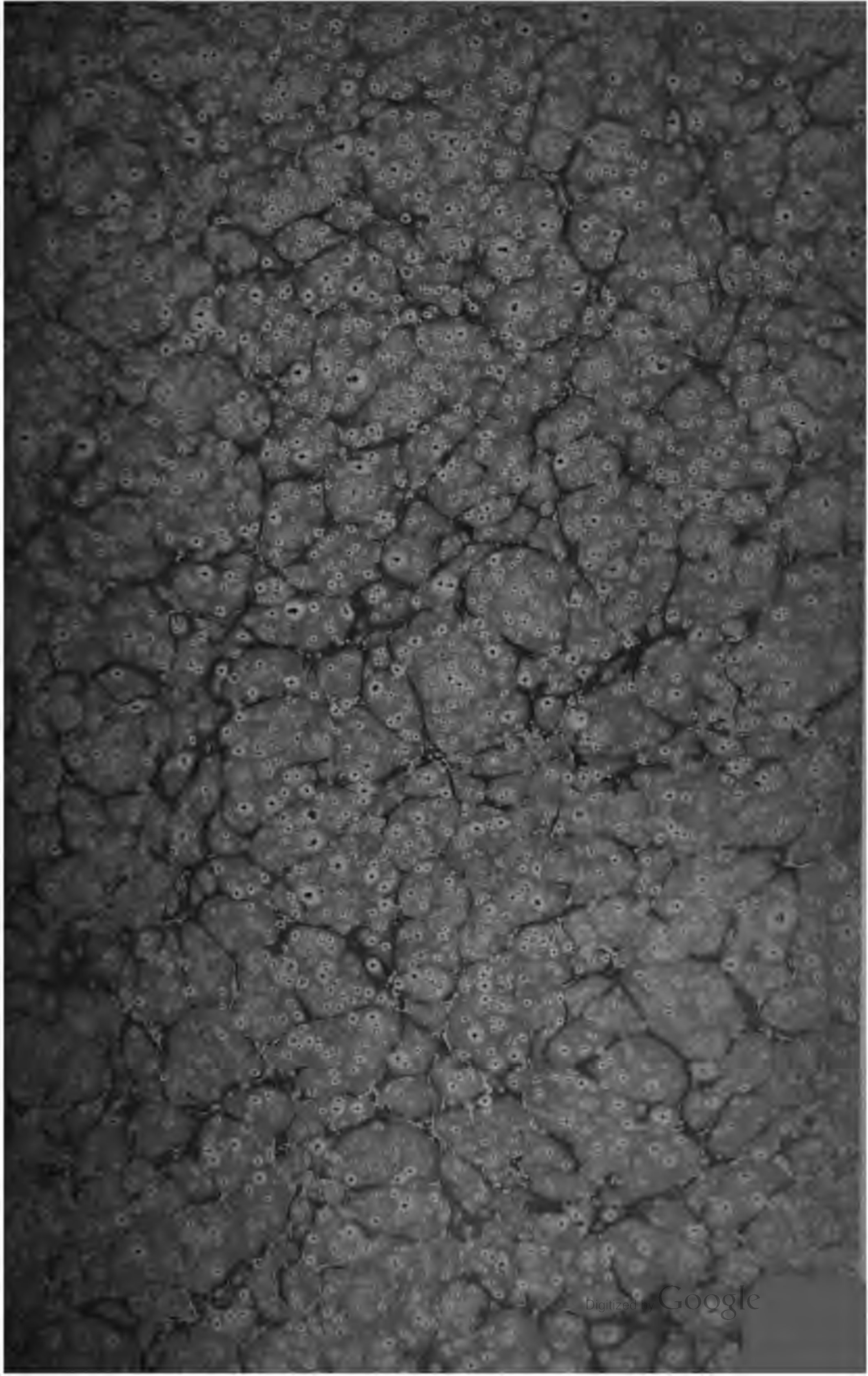

B 3 9015 00206 127 6
University of Michigan – BUHR


1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE



ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Paris. — Imp. PAUL DUPONT, rue Jean-Jacques-Rousseau (Cl.) 73.11.84.

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

DIRECTEURS :

MM. BROWN-SÉQUARD, CHARCOT, VULPIAN

DIRECTEUR ADJOINT :

M. A. JOFFROY

TROISIÈME SÉRIE. — TOME QUATRIÈME

Seizième année. — 2me semestre 1884

Avec 20 planches noires et en couleur et 4 figures dans le texte

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, boulevard Saint-Germain et rue de l'Éperon

EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE.

1884

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES SUR LA MALADIE DE BRIGHT,

Par le Dr **MARIANO SEMMOLA**,

Professeur à l'Université de Naples, médecin en chef des hôpitaux, etc., etc.

MÉMOIRE PRÉSENTÉ A L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DE PARIS
DANS LA SÉANCE DU 5 JUIN 1883.

PREMIÈRE PARTIE.

Le but des nouvelles recherches que j'ai l'honneur de présenter à l'Académie a été de poursuivre la démonstration expérimentale de l'origine hématogène de la maladie de Bright (que j'ai commencé à donner en 1850). Je me suis surtout proposé de déterminer par la voie de l'expérience jusqu'à quel

point l'état discrasique des albuminoïdes du sang peut influer sur le développement des processus morbides des reins. L'élimination nécessaire par la voie des reins de principes albuminoïdes inassimilables, et par cela même incapables de s'engrener dans les rouages des actes nutritifs, détermine en effet une irritation fonctionnelle qui peut devenir le point de départ d'altérations du parenchyme rénal.

L'état actuel de la pathologie sur la maladie de Bright n'est pas des plus satisfaisants, si l'on considère la grande quantité de travaux publiés sur ce sujet, depuis une quinzaine d'années, par les observateurs de tous les pays, qui ont mis à profit les plus ingénieuses ressources de la méthode expérimentale. Et, quoique les recherches histologiques, expérimentales et cliniques se soient multipliées sur ce sujet peut-être plus que sur aucune autre question de pathologie interne, on peut constater que nul sujet ne présente une confusion aussi regrettable que celui qui fut inauguré par le célèbre médecin anglais.

A la vue de si nombreuses recherches, on pourrait croire qu'il n'y a plus rien à glaner dans un champ où l'on a tant moissonné ; mais en parcourant ces recherches nous nous apercevons (du reste le cas n'est pas rare en médecine) que sous cette apparente richesse se cache une certaine misère.

La disproportion qui existe entre le résultat et l'effort, dans les sciences expérimentales, est grande surtout lorsque les recherches ont été faites sous l'empire de quelque idée préconçue ou systématique qui fait qu'alors, comme le disait souvent l'immortel Claude Bernard, au lieu d'obtenir de la nature les réponses véridiques qu'elle donne lorsqu'on l'interroge sincèrement, on obtient des réponses fausses et contradictoires qui ressemblent aux dépositions de témoins soumis à la torture.

Veuillez donc me permettre, Messieurs, avant de vous décrire mes nouvelles expériences, de vous indiquer le plus brièvement possible les principes qui m'ont guidé constamment dans toutes mes recherches depuis 1850 jusqu'à ce jour, et de vous exposer en conséquence les causes qui me paraissent avoir apporté aujourd'hui dans ce chapitre une

confusion regrettable, soit par des conclusions prématurées, soit par des contradictions passionnées dans lesquelles sont tombés même d'illustres médecins.

Je crois, comme je l'ai déjà dit plusieurs fois dans d'autres publications, que la cause principale de cette confusion est précisément l'idée préconçue qui a guidé la plus grande partie des auteurs. Ils ont admis comme point de départ indiscutable que la maladie de Bright est réellement constituée par une lésion rénale primitive, et qu'en conséquence l'étude seule de toutes les altérations histologiques des reins pouvait conduire à la découverte de son mécanisme pathogénique.

En somme, le point de vue anatomique a dominé systématiquement la scène, comme cela est arrivé malheureusement pour plusieurs autres maladies, au grand dommage de la clinique et de la thérapeutique.

Il est vraiment incompréhensible que des pathologistes très savants et très éclairés aient pu admettre systématiquement avec autant de naïveté, pour la maladie de Bright et pour d'autres, que le point de départ de toute l'évolution morbide est d'une manière absolue une altération histologique, et qu'ils aient pu croire en conséquence que les lésions anatomiques *post mortem* pouvaient contenir les germes nécessaires des premiers pas de la maladie. Cet abus systématique de l'anatomie pathologique a fait perdre complètement de vue le côté chimique et physiologique, et on a été conduit à deux graves conséquences.

La première de ces conséquences a été la suppression de l'étude des changements physico-chimiques généraux qui, dans le plus grand nombre des cas, précèdent le développement des altérations locales, et qui pourraient à bon droit être considérés comme anneaux d'enchaînement entre les agents du milieu extérieur et les changements nutritifs des tissus, c'est-à-dire les changements physico-chimiques du milieu intraorganique dans lequel vivent réellement les éléments cellulaires.

La seconde de ces conséquences a été le besoin d'invoquer gratuitement des lois hypothétiques de physiologie pathologique afin d'avoir un refuge pour l'explication du mécanisme

pathologique d'une maladie dans laquelle on a concentré toute l'attention sur l'organe, oubliant complètement l'organisme. Le résultat nécessaire de la première erreur est que le mécanisme par lequel le processus néphrétique devrait se développer à la suite de l'action très lente de l'humidité et du froid sur la peau serait complètement incompréhensible. Au fait, en bonne physiologie on ne peut pas admettre que cette cause morbide qui frappe la peau (c'est-à-dire la fonction cutanée, fonction si nécessaire au maintien de la vie et qui se trouve intimement liée au fonctionnement de toutes les muqueuses ainsi qu'à l'harmonie et à l'équilibre général de tant d'organes) aille retentir directement et exclusivement sur les reins en provoquant un processus morbide si grave et si implacable, sans produire des désordres analogues sur d'autres organes aussi polaires de la surface cutanée, et sans produire des effets intermédiaires qui en constituent la filiation naturelle, c'est-à-dire un enchaînement biologique proportionné et suffisant pour lier la première cause à son dernier effet.

Pour moi, un des plus forts arguments pour prouver l'erreur de la théorie anatomique du mal de Bright a été l'énorme difficulté d'admettre le développement primitif et sans anneau précédent d'une maladie purement locale des reins aussi grave après l'action lente et prolongée de l'humidité et du froid, tandis qu'il est bien certain que les malades sont déjà albuminuriques depuis longtemps sans s'en douter. Je veux bien admettre que cette conviction puisse encore aveugler ceux qui font une confusion regrettable entre l'anatomisme d'un processus morbide et le cadavre de la maladie; mais je suis surpris de trouver des ouvrages d'éminents cliniciens dans lesquels ce paradoxe de science médicale n'ait pas ébranlé les auteurs. En effet, prenons par exemple un traité classique de pathologie interne[1] qui vient de paraître tout récemment; d'un côté l'on affirme « que les causes les plus ordinaires du mal de Bright sont le refroidissement brusque et accidentel, ou l'impression prolongée du froid et de l'humidité » ; de l'autre côté on conclut que « l'albuminurie brigh-

[1] V. JACCOUD (1883).

tique est une altération propre circulatoire ou matérielle de l'appareil secréteur, c'est-à-dire essentiellement de l'appareil glomérulaire ».

Mais il est bien permis de se demander de quelle façon le froid humide irait attaquer directement l'appareil glomérulaire, surtout dans les cas les plus nombreux et les plus caractéristiques, dans lesquels la maladie débute à l'état chronique, et dans lesquels en conséquence on ne peut recourir à l'idée d'une hyphrémie aiguë du rein produite mécaniquement ou par action réflexe par une brusque ischémie cutanée à la suite du refroidissement?

Mais pourquoi et par quel mécanisme l'action lente, excessivement lente (il s'agit de plusieurs mois et même d'années) d'un milieu externe humide et froid sur la surface cutanée irait produire l'extravasation glomérulaire et interstitielle des globules de sang, et surtout l'altération de l'épithélium sécréteur sous forme *de tuméfaction trouble et d'infiltration granulo-graisseuse*, etc., etc., laquelle, « pouvant faire défaut, le phénomène variable et inconstant de la fluxion est vraiment la lésion fondamentale et première de la vraie maladie de Bright ». (Jaccoud.)

Il faut absolument chercher à construire l'enchaînement physiologique entre ces deux termes extrêmes, et je n'ai jamais pu m'expliquer le silence absolu des différents auteurs sur ce point fondamental de la pathogénie brightique, sur lequel il suffit seulement de s'arrêter un instant pour en comprendre la haute portée, et pour sentir le besoin indiscutable de l'éclaircir. Il est vrai que l'on pourrait objecter que nous ne connaissons que très imparfaitement la fonction cutanée, et qu'en conséquence la pathologie doit présenter des lacunes là où le flambeau de la physiologie ne nous éclaire qu'incomplètement.

Eh bien soit! mais dans ce cas le véritable progrès scientifique de la pathologie nous impose une réserve et non une conclusion hasardée et prématurée. Ce n'est pas supprimer une vérité que de reconnaitre qu'on l'ignore. La lacune qui se présente est d'autant plus déplorable que tous les grands trésors des progrès qui ont été et qui peuvent encore être

réalisés dans la pathologie scientifique sous l'influence de la physiologie consistent précisément, soyons-en persuadés, dans le déterminisme rigoureux de toutes les altérations physico-chimiques qui se déroulent dans l'organisme sous l'influence des causes morbides communes, c'est-à-dire sous l'influence des agents physiologiques du milieu extérieur, qui, d'un côté, sont les excitateurs naturels du fonctionnement organique, et qui, de l'autre côté, par le simple changement de degré ou de durée, sont capables de produire tant de maladies.

Pour toutes les autres influences morbides qui ne sont pas des agents physiologiques, et qui ont un caractère spécifique et s'appellent *poisons telluriques*, malheureusement jusqu'ici les progrès de la pathologie sont encore enveloppés d'une foule d'hypothèses et de déceptions.

Quand on applique ces points de vue aux recherches que l'on a faites sur la maladie de Bright, il faut avouer que l'on a complètement ignoré cette filiation physiologique entre le moment dans lequel le froid humide agit lentement sur la surface cutanée et le dernier effet sensible, c'est-à-dire jusqu'à l'albuminurie; et pour expliquer le *pourquoi* et le *comment* de ce passage d'albumine, il a fallu enfanter des théories tout à fait gratuites et des lois hypothétiques de physiologie pathologique, lesquelles pour quelques pathologistes ont encore un cours légal. Par exemple, on a invoqué et on invoque encore les lésions plus ou moins profondes de l'épithélium des canalicules comme condition *sine qua non* du passage de l'albumine dans l'urine, tandis qu'il y a vraiment longtemps que la physiologie a démontré que l'albuminurie peut avoir lieu par un simple excès d'alimentation albumineuse, et que dans tous les cas très nombreux qui se présentent de filtration albumineuse transitoire et cependant morbide, on ne peut pas admettre une lésion matérielle persistante, sans compter après tout que la lésion anatomique des canaux droits et contournés, même quand elle existe, ne peut pas expliquer l'albuminurie, vu que l'expérimentation physiologique, l'examen de certaines néphrites au début, etc. ont démontré que la filtration des matières albuminoïdes se fait exclusivement à travers le glomérule, dans la capsule duquel

on voit toujours se déposer en premier lieu le principe albuminoïde. Et cependant il y a encore des pathologistes qui devant des arguments de faits aussi concluants ne se résignent pas à renoncer dans tous les cas à un rapport nécessaire entre l'albuminurie et une altération rénale histologique, et sont forcés d'admettre que cette altération puisse pousser comme un champignon dans l'épithélium rénal et poursuivre par là le cours fatal de la maladie.

La conséquence nécessaire de ce point de vue anatomique, pris pour point de départ de la maladie, a été que l'on a multiplié à l'infini les recherches histologiques, lesquelles ont apporté pendant longtemps la confusion la plus regrettable dans le champ de la clinique, et cette confusion n'a pas encore pris fin.

En effet, l'action pathogénique des causes communes, en agissant sur les différents individus, produit une série de troubles nutritifs excessivement variables en rapport des conditions physico-chimiques propres à chaque organisme, et il en est résulté nécessairement que l'analyse microscopique *post mortem* a fourni des gradations d'altération très variées. C'est-à-dire qu'à côté de certaines notes anatomiques caractéristiques et constantes de l'inflammation chronique des reins, on a trouvé une foule d'autres particularités qui ont entraîné les auteurs à une foule de discussions puériles, on a fragmenté, sectionné, et l'on a créé un grand nombre de maladies des reins qui n'existent pas en nature; et puis, quand on a voulu retrouver la forme clinique correspondante à chacun de ces types enfantés par une observation aveugle, la clinique s'est dérobée et les maîtres eux-mêmes se sont embrouillés[1]. Et cependant le simple bon sens aurait dû faire comprendre qu'il n'est pas possible d'admettre la limitation absolue de certains processus morbides qui envahissent des éléments histologiques qui ont une solidarité d'action dans leur mécanisme fonctionnel, et qui en conséquence ne peuvent pas se

[1] Voir *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1881, page 66. Nouvelles recherches expérimentales pour démontrer l'origine hématogène de l'albuminurie, par MARIANO SEMMOLA.

soustraire tôt ou tard à une participation mutuelle de l'altération morbide primitive. Ainsi, par exemple, la glomérulite de quelques auteurs, l'exclusivisme systématique qui a eu son cours pendant si longtemps d'une néphrite interstitielle tout à fait séparée de la néphrite parenchymateuse, etc., n'ont produit et ne produisent pas d'autres effets qu'une regrettable confusion au point de vue de la clinique. En effet, lorsque après l'analyse histologique du rein *x* ou du rein *y*, on a voulu reconstruire un type clinique qui aurait pu éclaircir des cas semblables, on n'a rien trouvé et on ne pouvait rien trouver d'utile, parce que, au fait, ces types cliniques n'avaient existé que dans la fantaisie des observations par une idée préconçue, et en conséquence on avait mal observé.

Il n'y a pas à douter que les conditions histologiques du tissu rénal soient un des facteurs qui concourent puissamment à la sécrétion urinaire, mais assurément ce n'est pas le seul, et si l'on considère bien la vraie mission du rein comme organe sécrétoire vis-à-vis de la maladie de Bright, il sera même permis d'affirmer qu'il ne joue pas le premier rôle. En effet, la filtration des principes ordinaires de l'urine n'est pas du tout empêchée et la diminution elle-même de l'urée, qui a lieu depuis le commencement de la maladie, ne peut être rapportée à un obstacle de sécrétion, parce que s'il en était ainsi on devrait observer une accumulation considérable de l'urée dans le sang des sujets atteints de la maladie de Bright. Et remarquez bien, Messieurs, tout cela devrait arriver à une époque dans laquelle non seulement la maladie des reins n'a pas encore atteint la gravité nécessaire pour empêcher la filtration, mais dans laquelle bon nombre de fois les malades ne s'aperçoivent pas encore eux-mêmes de la maladie. Mais, je le répète encore une fois, la préoccupation systématique de l'anatomisme fait perdre de vue toutes ces considérations de physiologie normale et pathologique, et a permis de fermer les yeux sur quelques faits assez importants de l'évolution morbide brightique, qui auraient pu éclairer son vrai mécanisme pathogénique bien plus logiquement que cela n'est possible en se basant exclusivement sur l'analyse microscopique. Ainsi, par exemple, la diminution de l'urée dans l'urine des brigh-

tiques est un fait qui doit attirer la plus grande attention, et sur lequel j'ai insisté depuis le commencement de mes recherches comme un fait capital très caractéristique et lié intimement avec le mécanisme pathogénique de la maladie. En attendant, tous les observateurs et tous les pathologistes, même les plus récents, n'ont pas attaché à ce fait la valeur qu'il mérite; quelques-uns l'ont presque nié et les autres s'en occupent comme étant une conséquence nécessaire de l'hydrémie qui succède aux pertes albumineuses. Mais si au lieu d'étudier le problème biologique au point de vue anatomique exclusif on l'eût étudié dans son ensemble, on aurait vu par l'observation rigoureuse des faits que la diminution de l'urée dans la maladie de Bright commence bien avant que l'hydrémie ne soit réalisée, comme je l'ai démontré le premier en 1861. (Voir *Bulletin de l'Académie de médecine de Paris*, août 1861.)

Ce fait, sur lequel les auteurs ont glissé, sans même en soupçonner la grande portée, suffirait à lui seul à démontrer péremptoirement le mécanisme hématogène de l'albuminurie brightique, c'est-à-dire le défaut de combustion des albuminoïdes qui, en somme, constitue le trouble fonctionnel le plus saillant et le plus caractéristique de la maladie de Bright.

Et cependant, comme je l'ai déjà dit plus haut, les différents auteurs parlent encore d'une façon vague de cette diminution de l'urée, qui existe depuis le commencement de la maladie, et dont ils ne font pas du tout ressortir la grande portée pathogénique, si étroitement liée à la perte de l'albumine. Sans doute, une autre cause de cette négligence doit se trouver dans l'impossibilité de saisir ce rapport primitif, et la grande portée de la diminution de l'urée chez les malades que l'on peut étudier dans les cliniques et dans les hôpitaux, parce que ces malades ne cherchent un refuge que lorsque la maladie est déjà confirmée et qu'ils sont à bout de forces, tandis qu'ils sont déjà brightiques depuis longtemps; et d'après une longue expérience je suis à même d'affirmer que pendant fort longtemps, quelquefois même pendant des années, les brightiques ne se doutent pas du tout qu'ils ont cette terrible maladie. Ils vaquent à leurs habitudes ordinaires, aggravant

ainsi chaque jour leur maladie latente par les mêmes causes, et c'est seulement lorsque les infiltrations séreuses ou le manque de forces leur donne l'alarme qu'ils ont recours au médecin. Dans cette période plus ou moins longue de maladie latente l'urée est déjà diminuée dans la production. Si l'importance pathogénique de cette diminution avait été bien saisie et bien appréciée, il en serait résulté nécessairement que l'on aurait pas concentré toutes les recherches sur l'analyse histologique des reins, parce que même le dernier élève de physiologie n'aurait pu décéler aucun rapport possible entre ces altérations histologiques des reins et la diminution dans la production de l'urée. Au fait, une diminution progressive de la quantité d'urée émise dans les 24 heures, qui dure pendant des mois, comme cela arrive précisément depuis *l'initium* du vrai mal de Bright, sans produire la moindre accumulation dans aucune partie de l'organisme ne peut avoir lieu par un défaut de sécrétion, c'est-à-dire d'élimination, mais par un défaut de formation, et l'on se serait ainsi aperçu combien il est absurde de mettre cette diminution progressive dans la production de l'urée sur le compte des altérations anatomiques des reins, aujourd'hui qu'il est bien démontré que les reins exercent une influence très douteuse et même nulle sur la production d'une quantité d'urée même minime. Les défenseurs de la théorie anatomique, pour donner une heureuse explication du fait de la diminution de l'urée, s'attachèrent quand même aux expériences de Zalewsky, lequel, comme l'on sait très bien, avait cru pouvoir démontrer le rôle très considérable du tissu rénal dans la production finale de l'urée. Mais malheureusement on reconnut plus tard que ces expériences étaient erronées, et ne peuvent en conséquence être invoquées pour expliquer le fait indiscutable de la diminution de l'urée dans l'urine des brightiques par l'altération de certains éléments histologiques rénaux. Mais quand même les expériences de Zalewsky seraient inattaquables, il serait très facile de prouver l'erreur de ses conclusions par l'analyse chimique bien suivie de l'urine des brightiques depuis le commencement de la maladie.

On devrait, en effet, trouver dans ces urines, d'un côté la

diminution de l'urée, et d'un autre côté l'augmentation considérable de la créatine, de la créatinine, etc. ; c'est-à-dire des termes d'oxydation intermédiaire que le tissu rénal devrait enfin changer en urée. Or, à l'époque où les recherches de Zalewsky eurent un certain retentissement, je suivis ces analyses avec la plus grande rigueur, et j'arrivai toujours à la même conclusion, c'est-à-dire que l'urée diminue progressivement dans sa production sans que les produits d'oxydation intermédiaire soient nullement augmentés; de sorte que pour moi ces résultats analytiques constituent une preuve indirecte de l'erreur des recherches de Zalewsky, et pour ce qui se rapporte au mal de Bright, ils mettent en évidence toujours la lacune que j'ai signalée plus haut dans l'explication fournie par la théorie anatomique du fait fondamental de la diminution de l'urée depuis le commencement de la maladie. Au contraire, en appréciant à sa juste valeur la haute portée de ce fait indiscutable de la diminution de l'urée depuis le commencement de la maladie, on aurait été porté tout naturellement à l'idée d'un ralentissement dans l'oxydation des albuminoïdes; et tout en poursuivant avec le plus vif intérêt le côté histologique du problème, on se serait attaché à développer un autre côté non moins important, c'est-à-dire le côté chimique qui se rapporte précisément aux conditions biologiques toutes particulières, sous l'influence desquelles devait avoir lieu ce ralentissement des oxydations des albuminoïdes, c'est-à-dire le problème biologique touchant aux conditions générales de l'organisme atteint par la maladie de Bright.

De cette façon, on aurait pu réellement étudier le côté le plus remarquable de n'importe quel chapitre de pathologie, comme je l'ai dit plus haut, c'est-à-dire la filiation et l'enchaînement naturels des effets d'une cause pathogénique depuis le premier moment de la maladie jusqu'aux altérations anatomiques *post mortem*.

Au lieu d'agir de la sorte, on a supprimé le côté chimico-biologique, tandis que réellement il représente le problème le plus important de la pathologie, parce qu'en fait il représente la nature de la maladie et en conséquence le *desideratum* de la thérapeutique. On a beau objecter que ce problème est un

abîme insondable, on a beau répéter qu'il faut s'arrêter devant des difficultés immenses, il est désormais banal de rappeler ces réponses obligatoires de l'anatomisme; cela ne parviendra jamais à faire oublier au savant pathologiste qui est en même temps un vrai clinicien, que dans n'importe quelle maladie (excepté les maladies de causes mécaniques) *l'initium* doit être toujours une altération chimique avant d'être une altération morphologique. Cette vérité me paraît indiscutable, je le répète, surtout lorsqu'il est possible d'étudier expérimentalement les premiers pas d'une maladie. Et c'est précisement pour cela que le rôle obligatoire et systématique que l'on a voulu faire jouer par force à l'anatomie pathologique dans l'histoire de plusieurs maladies conduit, comme il est arrivé dans la maladie de Bright, à une regrettable confusion, en admettant sans aucune discussion que le mécanisme de la maladie et de la mort doit être toujours cherché dans une lésion matérielle visible soit à l'œil nu, soit à l'aide du microscope.

On a confondu ainsi sans s'en douter la topographie pathologique *post mortem* avec la pathogénie et avec la nature primitive de cette altération. En partant de ce point de vue, je n'ai pas su m'expliquer comment et pourquoi on s'était égaré, oubliant le point de vue physiologique qui était tracé clairement par les deux symptômes les plus classiques de la maladie de Bright, la perte de l'albumine et la diminution de la formation de l'urée. Il me semble de toute évidence que le chapitre le plus classique de cette maladie devrait être constitué par la physiologie pathologique des albuminoïdes plutôt que par l'anatomie pathologique des reins. Dans le diabète sucré on trouve aussi les reins plus ou moins différemment malades, et mettant de côté les lésions se rapportant à d'autres processus morbides qui se compliquent ou qui surviennent dans le cours du diabète, personne n'eut jamais l'idée de rapporter aux altérations des épithéliums, etc., etc., le passage du glucose dans l'urine, lequel est aussi un principe normal circulant dans le sang; et au contraire tous les pathologistes savants tachèrent de résoudre le problème de la glycosurie en étudiant la physiologie du glucose; et au fait ce ne

fut seulement que lorsque la physiologie de cet hydrate de carbone fut illustrée par les immortelles recherches de Claude Bernard, que l'on parvint à éclaircir plusieurs points de cette maladie, qui cependant est encore fort obscure sous plusieurs rapports.

La physiologie des albuminoïdes, leur rôle biologique, voilà donc le fil d'Ariane qui peut seul conduire à la solution de ce grand problème du mal de Bright, dont j'ai l'honneur aujourd'hui d'entretenir l'Académie. Hors de ce chemin, il n'existe selon moi, qu'obscurité et confusion, comme cela est réellement arrivé dans la clinique, parce que la présence de l'albumine dans les urines (découverte la première fois par un italien, l'immortel Cotugno, et plus tard étudiée comme un type pathologique bien désigné par Richard Bright), la présence de l'albumine dans les urines, je le répète, fut découverte ensuite comme un fait bien fréquent en pathologie. Et mettant de côté tous les cas d'albuminurie que l'on observe dans les maladies aiguës, l'albuminurie dans les maladies chroniques étudiée dans son rapport avec les différents degrés d'infiltration séreuse, constitue un fait empirique qui correspond à des conditions pathogéniques initiales des plus différentes. Et il en est découlé une des plus grandes erreurs de clinique, celle que l'on voit tous les jours se produire, c'est-à-dire de désigner trop facilement comme maladie de Bright un tableau clinique dans lequel on trouve réunis ces deux symptômes les plus saillants, l'albuminurie et l'anasarque, et cette erreur a contribué sans doute à en produire une autre, celle de l'unité clinique et de la multiplicité anatomique de la maladie de Bright, qui m'a toujours fait l'effet d'une idée réellement très peu scientifique. Mais cette erreur était toute naturelle, parce que du moment que le diagnostic de maladie de Bright était appliqué trop facilement au tableau clinique dans lequel l'albuminurie et l'anasarque prenaient place en première ligne, quand l'autopsie dans tous ces cas venait concentrer ses recherches sur les altérations histologiques des reins, on a couronné l'erreur clinique par une erreur anatomique, en admettant comme axiome que le point de départ de l'albuminurie, de l'anasarque ou de l'œdème qu'on

avait observé pendant la vie avait été le processus rénal, soit un néphrite interstitielle, soit une néphrite parenchymateuse, soit une atrophie rénale, soit un processus amyloïde, etc., etc. En somme l'idée préconçue jouait un rôle systématique et remplissait toutes les lacunes. Il est ainsi arrivé que l'on a émis à ce sujet les opinions les plus étranges et les plus contradictoires et que peu à peu la spécialité pathologique découverte par le génie clinique de Richard Bright au lieu de s'éloigner du caractère empirique primitif qui est une nécessité dans toute découverte, et de devenir de plus en plus déterminée et caractérisée par les limites infranchissables d'un vrai type pathologique, a perdu graduellement ses véritables contours. Il en est résulté qu'aujourd'hui il est très difficile, scientifiquement parlant, que les pathologistes des différentes écoles puissent s'entendre sur la valeur clinique de la maladie de Bright proprement dite.

Pour accentuer d'avantage les mauvaises conséquences dans la solution du problème de l'albuminurie brightique et pour justifier pour ainsi dire la confusion regrettable qui a eu lieu, il faut signaler deux autres causes d'erreur qui pourraient s'appliquer à la solution de tous les problèmes relatifs aux maladies chroniques et qui ont une valeur encore plus considérable vis-à-vis de la maladie de Bright. Ces deux causes se rapportent l'une à l'hopital, et l'autre au laboratoire. Comme je l'ai déjà dit, les malades qui demandent à être reçus à l'hopital sont toujours des malades à un degré très avancé, et il est en conséquence très difficile sinon impossible d'étudier chez eux les premiers pas de la maladie qui sont indiscutablement les plus nécessaires si l'on veut se former une idée exacte et claire du mécanisme pathogénique initial. A l'hôpital il ne se présente ordinairement (du moins chez nous) que les machines vivantes qui ont déjà quelque rouage cassé. Et ce n'est pas tout, les cachexies différentes produites par l'alcoolisme, par la goutte, par la syphilis, par l'arthritisme, par le saturnisme, par les maladies de cœur, par les altérations nutritives vasculaires généralisées qui sont si fréquentes à l'âge avancé, etc. etc., fournissent un contingent très-considérable des maladies chroniques des hôpitaux. Toutes

ces causes agissant de longue date sur l'organisme produisent très lentement, après des années, des troubles profonds de la nutrition qui commence par être progressivement ralentie sans que les malades eux-mêmes s'en aperçoivent et quand ils s'en sont aperçus, c'est que les choses sont devenues très graves. La nutrition de plusieurs organes est alors fortement compromise, et dans tous ces cas de maladie, l'œdème et l'anasarque, à un certain degré, ne font jamais défaut, non plus que l'albuminurie avec diminution considérable de l'urée. Dans tous ces cas j'ai trouvé et je pense que tous ont trouvé les reins toujours altérés à un degré variable avec des notes prédominantes ou de néphrite parenchymateuse, ou de néphrite interstitielle, ou de reins atrophiques ou amyloïdes, ou bien encore un mélange de ces diverses altérations histologiques.

Cela est très naturel, soit parce que les reins doivent partager le sort des autres organes sous l'empire du vice profond de nutrition générale qui caractérise ces maladies, soit parce qu'ils ont été primitivement influencés par la cause morbide (goutte, alcool, syphilis, etc., etc.), ou bien par le premier effet de cette cause, c'est-à-dire par l'albuminurie produite en conséquence de la dyscrasie qui a eu lieu à la suite du vice de la nutrition. Je crois que l'on peut affirmer sans scrupule qu'une grande partie des soi-disant malades de Bright qui ont servi de texte aux observations et aux discussions pathogéniques des auteurs appartiennent précisément à ces catégories, tandis que je crois que c'est réellement une erreur de confondre le type morbide décrit par Bright avec ces albuminuries qui ont une cause et une évolution extrêmement complexe et qui sont par conséquent de nature très différente. Selon moi, une vraie spécialité pathologique qui correspond à un vrai type clinique doit avoir nécessairement pour cachet final une altération anatomique identique, parce que celle-ci doit être nécessairement liée à la nature identique de la maladie, c'est-à-dire à l'altération chimique du protoplasma qui lui est propre. Les démonstrations de cette loi de biologie fourmillent dans la pathologie, et je disais à Londres : « Type clinique et type anatomique de la lésion sont deux choses né-

cessairement, forcément reliées entre elles, et il n'y aura jamais aucune théorie au monde qui puisse ébranler ce rapport nécessaire, qui est tout à fait de la même nature que celui qui relie un fruit à son arbre. Ne serait-ce pas une chose absurde si un botaniste ou un agriculteur venait soutenir qu'une plante de ciguë a produit des fraises ou quelque chose de semblable. »

Dans le tableau clinique d'une maladie, il faut bien distinguer les symptômes qui se rapportent à la topographie du processus morbide, des symptômes qui se rapportent à sa nature. Dans le premier cas l'on peut avoir une forme clinique unique avec la multiplicité anatomique, cela est banal. Mais quand la forme clinique d'une maladie dépend de la nature du processus morbide, il faut tôt ou tard, à chaque type de nature pathologique différente, découvrir l'altération anatomique correspondante et caractéristique de chaque nature morbide. Ainsi donc, il me semble d'une évidence indiscutable que si la maladie de Bright doit être un type pathologique et clinique scientifiquement et non empiriquement constitué, l'on ne peut pas admettre ce paradoxe de *l'unité clinique* et de la *multiplicité anatomique.* Plus tard je reviendrai plus longuement sur ce point. Pour le moment qu'il me suffise de dire que la conséquence indiscutable de ces principes est la suivante : Si la forme clinique de la maladie de Bright dépend de la topographie pathologique, il faut absolument que la physiologie nous indique un rapport bien démontré entre la symptomatologie et les fonctions propres à l'organe lésé, et ce rapport doit être constant, n'importe quel ait été le processus morbide qui a empêché l'organe de fonctionner. Si, au contraire, la forme clinique se rapporte à la nature toute particulière du processus morbide, il faut absolument trouver dans les altérations des organes principalement affectés quelque note histologique spéciale et constante, et dans ce cas la multiplicité anatomique avec l'unité clinique est un paradoxe pour la médecine scientifique. Cela me semble indiscutable.

En admettant que la diminution primitive de l'urée, l'anasarque et l'albuminurie brightiques puissent être l'effet de

l'altération histologique rénale produite par n'importe quel processus, on devrait nécessairement admettre que la forme clinique de la maladie de Bright est la conséquence de la topographie pathologique, c'est-à-dire de l'altération rénale, et l'on devrait retrouver le degré de cette forme clinique, qui serait toute fonctionnelle dans un rapport constant avec l'étendue de la lésion rénale, ce qui est parfaitement contraire à la réalité que l'on observe en nature, parce que le degré de l'infiltration séreuse, la quantité d'albumine et la quantité d'urée émises dans les 24 heures présentent des degrés très différents et propres aux différents types anatomiques de l'altération. Mais ce n'est pas tout. Comme je l'ai déjà dit plus haut, il y a quelques symptômes très caractéristiques de la maladie de Bright, comme, par exemple, la diminution de l'urée depuis le commencement de la maladie, qui ne pourraient nullement se rapporter au processus rénal, parce que la physiologie ne nous permet pas d'attribuer cette diminution de l'urée éliminée à une maladie des reins, lorsqu'il ne se fait pas d'accumulation de ce principe dans le sang, et qu'il faut en conséquence admettre forcément que c'est la production de l'urée qui a été frappée. Il n'est donc pas possible de résoudre le problème de la pathogénie brightique en étudiant son type empirique de forme clinique dans les cas si différents que j'ai mentionnés plus haut. Il est bien sûr que l'on peut trouver des variations dans le type anatomique correspondant à la vraie spécialité pathologique découverte par Bright, mais cela ne se rapporte pas à une différence radicale de l'altération histologique. Il pourra bien se faire que si le développement de cette spécialité pathologique n'a pas achevé son évolution parce que des causes intercurrentes ont tué le malade, alors au lieu de trouver le terme final de l'altération anatomique propre à cette spécialité pathologique, on trouvera seulement une des étapes anatomiques de cette évolution, mais le caractère, ou si l'on veut bien la nature de cette altération anatomique est toujours la même. Il peut arriver aussi que si plusieurs influences étiologiques se sont réunies sur le même individu, l'on pourra trouver réunies sur le même organe des altérations histologiques de nature différente. Mais

au fait tous ces cas cliniques qui arrivent à l'hôpital avec le passeport déjà signé pour l'autre monde ne peuvent être groupés qu'empiriquement parmi les brightiques. Si l'on pouvait remonter à la période initiale de ces soi-disant brightiques l'on s'apercevrait tout de suite de l'énorme différence qui sépare ces pseudo-brightiques (ou si l'on veut ces *brightiques empiriques*) du vrai type pathologique de l'albuminurie brightique. En fait, d'un côté l'on verrait dans sa nudité primitive la forme clinique toute propre de l'état morbide initial (alcoolisme, goutte, saturnisme, etc., etc.) qui n'a rien à faire avec la vraie maladie de Bright, et de l'autre côté l'on s'apercevrait que l'albuminurie, la diminution de l'urée et l'anasarque, sur lesquels symptômes on avait fondé le diagnostic, ne se retrouvent plus dans le tableau clinique primitif, tandis que dans la véritable maladie de Bright ils ne manquent jamais depuis le commencement de la maladie, parce qu'ils sont reliés nécessairement aux altérations initiales et caractéristiques propres aux causes (froid et humidité) de l'albuminurie brightique.

Il est bien facile de comprendre après ces remarques comment cette erreur empirique de clinique a produit une erreur et une confusion anatomique, et comment *vice versa* cette confusion anatomique transportée dans le champ clinique de la maladie de Bright, a su contribuer puissamment à troubler les limites claires, rigoureuses et précises de la vraie et immuable spécialité pathologique à laquelle seulement on devrait donner le nom classique de maladie de Bright.

Passons à présent à l'autre cause d'erreur qui a contribué à produire la confusion dans la pathologie brightique, c'est-à-dire à la cause qui se rapporte au laboratoire. Cette cause, dirai-je, est presque un corollaire de ce que j'ai déjà avancé à propos des abus de l'anatomie pathologique et de la pathologie expérimentale comme moyen d'investigation d'ailleurs précieux pour éclairer le mécanisme pathologique des processus morbides. On a oublié trop facilement qu'avant le problème morphologique il y a le problème chimique, de sorte qu'en supprimant le côté chimique pour se baser exclusivement sur le côté morphologique, on a cru naïvement pouvoir com-

parer au processus morbide que nous fournit la nature, des phases d'évolution morphologique que l'on avait observées en produisant artificiellement dans le laboratoire un processus analogue, par exemple l'inflammation, avec des agents chimiques tout à fait différents de ceux dont la nature se sert pour produire les processus spontanés sous l'influence des différentes causes perturbatrices de l'organisme. Que l'on me pardonne cette hardiesse peut-être présomptueuse ; mais ce point me semble d'une telle évidence que je ne puis pas hésiter à affirmer que c'est là précisément le vrai nœud gordien de la médecine scientifique, et que c'est précisément la susdite confusion qui a été la cause principale pour laquelle la clinique n'a pas pu réellement profiter des immenses ressources dont la pathologie expérimentale paraissait vouloir éclairer la pathogénie des processus morbides qu'on observe dans la nature.

Enfin on a supprimé le côté chimique de la question qui est indéniable, qui domine la scène et qui est surtout moins difficilement saisissable dans les maladies chroniques. Cette mauvaise direction d'étude a produit aussi des conséquences très graves dans la direction de la thérapeutique moderne, portant à croire naïvement que tel ou tel autre agent de la pharmacologie peut aller directement exciter ou paralyser tel ou tel autre élément histologique malade dans son activité fonctionnelle, faisant abstraction complètement des modifications chimiques du milieu intra-organique produit par le médicament non moins que des changements chimico-pathologiques dans les liquides blastématiques qui caractérisent chaque maladie, et doivent exercer une influence très directe sur la nature des irritations fonctionnelles et végétatives auxquelles obéissent les éléments cellulaires.

Si l'on veut se former une idée exacte de cette erreur si grave de la pathologie expérimentale, l'on n'a qu'à se mettre devant les yeux les exemples désormais nombreux des processus morbides que l'anatomie pathologique considère comme identiques ou appartenant au même type morphologique, tandis qu'en réalité ils sont très différents pour les causes, pour les phases de leur développement, pour leur issue et pour

leur curabilité, c'est-à-dire des processus morbides qui ont une nature chimique parfaitement différente. Il ne suffit pas pour éclairer la pathogénie d'un processus que le laboratoire ait démontré que le processus *B*, ou le processus *C* ayant été surpris dans son évolution, présente une vraie identité morphologique avec un processus morbide que l'on a reproduit artificiellement sous l'influence de stimulus producteurs différents. Il existe, il doit même exister dans l'évolution du processus inflammatoire (pour continuer le même exemple de l'inflammation) des points, dirai-je même des étapes qui morphologiquement peuvent se confondre de la même façon que cela arrive pour des différentes semences qui poussent. Quoique les graines soient différentes, la première germination à la surface du sol peut faire croire à l'identité des plantes, et cependant une graine produit le persil et une autre produit la ciguë. Il arrive pour la même raison que deux mécanismes de processus inflammatoires qui à un moment donné de leur évolution se confondent et semblent identiques morphologiquement parlant, conduisent plus tard à une issue complètement différente. Ainsi pour appliquer ces principes de biologie scientifique au but que je vous ai annoncé, on ne peut qu'être bien surpris de voir que plusieurs savants pathologistes ont cru pouvoir éclaircir le mécanisme de la maladie de Bright en étudiant la production de l'albuminurie qui se détermine à la suite des néphrites expérimentales, produites par des agents chimiques très différents comme l'essence de térébenthine, le chromate d'ammoniaque, la cantharidine, etc., etc. Ces agents chimiques sont d'une nature très différente, et quand même ils produiraient des néphrites ayant, au point de vue morphologique, plusieurs points de ressemblance et même en apparence identiques, réellement il faut reconaitre en bonne logique expérimentale que ces néphrites sont très différentes, et s'il était possible de conserver pendant longtemps les animaux en expérience sous l'action irritante de ces différents agents, il est pour moi indubitable que le processus rénal passerait successivement par des phases différentes très caractéristiques pour chacune de ces substances, et qu'il aboutirait à des formes anatomiques

finales distinguées par quelques notes propres à chacune d'elles. Je le répète encore une fois, cette erreur de pathologie expérimentale se rencontre à chaque pas et elle constitue précisement la cause principale qui a paralysé les précieux résultats que l'on aurait pu atteindre par la méthode expérimentale dans l'éclaircissement des processus morbides que nous fournit la nature, parce que autre chose est de connaître le mécanisme pathogénique des symptômes, ou si vous voulez bien leur physiologie, et autre chose est de connaitre leur nature primitive, c'est-à-dire l'altération chimique initiale qui survient daus la composition du sang et des liquides blastématiques sous l'influence des changements morbides survenus dans le milieu dans lequel nous vivons. Quand on songe que dans le phénomène de chimie physiologique le plus simple nous connaissons très bien le point de départ et le point d'arrivée, et que nous ne savons rien de précis et de complet sur la direction du chemin intermédiaire, il faut avouer qu'il est vraiment absurde de vouloir identifier les maladies que nous présente la nature avec celles que nous produisons dans le laboratoire sous l'action d'agents chimiques très différents, et qu'en conséquence ce sera toujours une illusion trop naïve que celle de vouloir comparer par exemple une pneumonie croupale spontanée avec une inflammation de la muqueuse respiratoire produite par des vapeurs irritantes, ou bien un eczéma avec une dermatite produite par l'action d'un acide, etc., etc. C'est là le grand écueil qui ne permettra jamais que la médecine soit une vraie science expérimentale, parce qu'il est à jamais impossible de pouvoir appliquer le déterminisme scientifique rigoureux à la connaissance des conditions d'existence des phénomènes vivants dans ce qui se rapporte aux changements chimiques du milieu intraorganique. Pour toutes ces raisons que je viens d'esquisser, et qu'il me semble tout à fait inutile de développer plus longuement, je crois précisément que le problème de la maladie de Bright mérite d'être étudié sous un autre point de vue, c'est-à-dire sous le point de vue chimico-biologique général afin qu'il puisse compléter le côté histologique duquel il me semble qu'on n'a plus rien à attendre comme

éclaircissement pathogénique. Ce côté chimico-biologique général est celui qui a toujours été de préférence le but de mes recherches depuis trente-trois ans.

Les nouvelles recherches, que j'ai l'honneur de vous exposer, me semblent destinées, si je ne me trompe, à éclairer péremptoirement plusieurs points de la pathogénie de la maladie de Bright, considérée comme maladie primitivement générale, et à confirmer l'idée que j'ai émise dans tous mes travaux précédents, c'est-à-dire que la maladie rénale n'est que secondaire.

II

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES ABCÈS DYSENTÉRIQUES DU FOIE,

Par MM. **KELSCH** et **KIENER.**

(PLANCHE I.)

Cette étude sur les suppurations du foie forme le complément de nos recherches anatomiques sur la dysenterie. Déjà, en présentant ces dernières, nous avons laissé entendre que les abcès dysentériques du foie ne constituaient pas des suppurations simples, comparables à celles du phlegmon. Nous nous proposons, dans ce travail, de relever ce qu'elles ont de particulier, et de marquer le lien anatomique qui les rattache aux lésions de la dysenterie. Ne possédant qu'un petit nombre de faits personnels, et n'ayant trouvé dans la littérature médicale que de très rares documents histologiques, nous ne saurions avoir la prétention de présenter l'histoire complète du sujet; nous n'avons pu d'ailleurs nous appuyer ici comme pour la dysenterie, sur la pathologie expérimentale, les tentatives que nous avons faites dans ce sens n'ayant abouti à aucun résultat. Dans la description qui va suivre, il reste donc des lacunes à combler et des points à éclairer. Mais les caractères des lésions révélées par l'investigation histologique dans nos différents faits, sont suffisants pour marquer la signification de l'ensemble du processus et établir ses relations avec les altérations intestinales.

Il n'y a rien à ajouter à l'anatomie macroscopique des abcès du foie : les monographies si minutieuses et si précises de

Rouis, Cambay et des autres médecins de l'Algérie, nous montrent les grandes variations que présentent ces collections purulentes relativement à leur volume, leur nombre, leur forme, leur siège, leur mode de terminaison ; elles contiennent même çà et là des traits qui ne peuvent manquer de fixer l'attention du lecteur, préoccupé de pénétrer la nature intime du processus : tantôt on signale un pus épais, consistant, presque caséeux, d'autres fois ce liquide paraît séreux, ou grumeleux, analogue à celui des abcès tuberculeux ; ailleurs, on mentionne la fermeté, l'apparence nodulaire des abcès naissants ; tantôt les parois sont notées comme molles, friables, villeuses, d'autres fois elles apparaissent fibreuses, denses, même dans les abcès encore petits et en évolution.

Par ces aspects variés, et sensiblement différents des suppurations ordinaires, les abcès du foie, tels qu'ils se présentent à l'amphithéâtre, imposent déjà l'idée d'un processus spécial, d'un mode de suppuration propre. Nos recherches histologiques justifient cette vue *a priori*, et si, bornées à sept faits seulement, elles nous imposent une certaine réserve dans nos conclusions, elles nous permettent du moins de dégager de l'ensemble des altérations deux types, deux variétés fondamentales de la suppuration endémique, les abcès phlegmoneux avec diphtérite et les abcès fibreux. Nous allons étudier successivement chacun de ces deux types.

I. — *Variété phlegmoneuse et diphtéritique.*

Cette variété correspond à ces abcès volumineux à évolution rapide, à parois molles, anfractueuses, hérissées de villosités, sans tendance à la transformation fibreuse.

L'observation suivante nous présente un type de cette forme.

Obs. I. — Cloud, 22 ans, soldat du 40e de ligne, depuis cinq semaines seulement en Algérie, est évacué de la colonne expéditionnaire du pays des Khroumirs sur l'hôpital de Bône, où il arrive le 1er juin 1883. Il est atteint depuis un mois de diarrhée dysentérique, accompagnée de bronchite et de fièvre rémittente. Les premiers jours qui suivirent

l'admission à l'hôpital, on constate une dysenterie franche, caractérisée par 20 à 30 selles muco-sanglantes par jour, un amaigrissement très marqué, une tuméfaction notable de la région hépatique, avec douleur obtuse retentissant dans l'épaule droite, enfin de la submatité et du silence respiratoire à la base du poumon droit. Il n'y a point de fièvre, mais la dysenterie s'aggrave, les forces déclinent et l'amaigrissement fait des progrès très rapides; dans la nuit du 9 au 10 juin, il se produit une vomique avec expectoration muco-purulente abondante; le malade, après avoir été épuisé toute la journée du 10 par une toux et une expectoration incessante, tombe dans une sorte de somnolence comateuse et expire dans la soirée du 11.

Autopsie pratiquée 7 heures après la mort.

L'abdomen contient environ 1 litre de sérosité citrine limpide, dans laquelle nagent quelques flocons ténus et transparents. Le péritoine est lisse, luisant, sans injection; les anses intestinales sont pâles, translucides, comme macérées.

La *rate* est légèrement hypertrophiée (273 gr.). La capsule est lisse, le parenchyme ferme, rouge couleur chair, sans pigment mélanique.

Les *reins* réunis pèsent 310 grammes. Leur volume, leur forme, leur aspect extérieur, sont à peu près normaux. L'écorce, pâle ou gris rosé, tranche par son aspect sur la teinte rouge vineuse des pyramides.

Le *foie*, d'un volume considérable, occupe les deux hypochondres et dépasse de plusieurs travers de doigt le rebord costal. Dans l'épaisseur du lobe droit, et occupant à peu près la moitié postérieure de ce lobe, existe un énorme abcès du volume d'une tête de fœtus à terme, rempli de pus grumeleux et visqueux, et communiquant avec le poumon droit à travers le diaphragme; ce dernier est confondu d'une part avec la base du poumon, et d'autre part avec la paroi supérieure de l'abcès. Les parois de cette cavité purulente sont constituées par du parenchyme hépatique pâle et ramolli, sans trace de membrane fibreuse; elles sont irrégulières, anfractueuses, pourvues de lambeaux, de digitations, de villosités grêles qui baignent dans le pus.

Dans le voisinage du foyer, le tissu hépatique est assez ferme et vivement injecté. Dans l'épaisseur du lobe gauche se trouve un petit abcès naissant; c'est un nodule du volume d'un gros noyau de cerise, arrondi, ferme, gris pâle, limité par un contour festonné; il présente au centre une apparence caséeuse, et par sa consistance particulière, sa sécheresse, son apparence grenue et surtout sa teinte, il tranche nettement sur le parenchyme ambiant vivement injecté.

La muqueuse du gros intestin est plutôt pâle que congestionnée, bien que tuméfiée et mamelonnée sur toute sa longueur. Elle est recouverte par place d'un enduit pultace et parsemée sur toute son étendue d'ulcérations ou d'eschares sèches superficielles qui deviennent plus nombreuses au fur et à mesure qu'on se rapproche du rectum. Ces

lésions empiètent sur l'extrémité inférieure de l'iléum dans une étendue de 8 centimètres environ.

L'intestin grêle est sain; les tuniques sont simplement amincies et la muqueuse d'une pâleur remarquable.

La *plèvre droite* est libre, sauf à la base; elle contient environ 100 grammes de liquide séreux et limpide. Des adhérences anciennes soudent également la base du poumon droit au diaphragme.

Les deux poumons sont exempts d'altération, à l'exception du lobe inférieur doit qui est induré dans la partie adhérente au foie et imprégné de pus dans toute son épaisseur.

L'oreillette droite contient un thrombus du volume d'un œuf de pigeon, adhérent très faiblement à la paroi antérieure.

Le *cœur* pèse 270 grammes, sa coupe est rouge sombre. Le ventricule gauche est sensiblement hypertrophié. L'oreillette droite contient, faiblement adhérent à la paroi antérieure, un thrombus globuleux, du volume d'un œuf de pigeon, formé de portions rouges et blanches, irrégulièrement mélangées, sec et friable dans ses couches périphériques, ramolli, presque diffluent dans ses portions centrales. Les autres cavités du cœur sont vides, les valvules et les orifices sains.

Examen histologique.

1° Examen du petit nodule pisiforme, sec et blanc, montrant l'abcès dans son premier stade de formation. Ce nodule présente sur une coupe médiane un aspect pâle, presque homogène, et une teinte rosée (pricrocarmin). Aucun vestige de membrane fibreuse ne le sépare du parenchyme environnant. Son contour est très irrégulier, dessiné par des festons profondément découpés, et des traînées de parenchyme hépatique s'enfoncent en forme de coins entre les divers lobes. Le contour de chaque feston présente lui-même des festons plus petits, demi-circulaires, en sorte que l'ensemble de la figure rappelle assez bien la section d'une glande en grappes. Cette comparaison est encore justifiée par la disposition intérieure du nodule dans lequel on distingue des contours plus ou moins indécis, de figure circulaire, rappelant la forme des alvéoles du poumon hépatisé.

En examinant la coupe à un fort grossissement, on voit à la phériphérie du nodule que les figures alvéolaires correspondent aux réseaux capillaires considérablement élargis et bourrés de leucocytes. Les trabécules hépatiques amincies

par la dilatation des vaisseaux capillaires, s'engagent entre les alvéoles et se continuent, plus ou moins reconnaissables, jusqu'au centre du nodule.

A peu de distance de la périphérie, les leucocytes qui distendent les alvéoles commencent à se fusionner entre eux pour former une masse amorphe, granuleuse, colorée en rose pâle par le carmin. Plus au centre, le réseau trabéculaire qui persiste entre les alvéoles se compose de cellules opaques, un peu réfringentes, sans noyaux, peu impressionnables au carmin (les préparations ont séjourné dans le liquide de Müller). Enfin, dans les parties centrales du nodule, on ne distingue plus qu'une sorte de pâte informe, fendillée, au sein de laquelle sont disséminés quelques blocs opaques et réfringents correspondant aux cellules hépatiques.

Le parenchyme environnant le nodule est hyperémié dans une épaisseur de 1-3 millimètres, et le réseau capillaire renferme plus de leucocytes qu'à l'état ordinaire. Les cellules hépatiques sont un peu tuméfiées, et leurs noyaux, assez nombreux, nucléolés, de dimensions inégales, indiquent un certain degré d'hépatite parenchymateuse.

2°. *Examen du grand abcès à parois villeuses.* — L'abcès n'est point limité par une paroi propre kystique. Sur les confins du parenchyme qui le circonscrit, se développent de petits abcès miliaires, ayant même structure que l'abcès primitif décrit plus haut, avec des dimensions moindres et un ramollissement plus rapide. Ces abcès s'agrandissent, se revêtent à leur surface interne d'une couche de tissu embryonnaire, qui se dispose en membrane pyogénique, et finissent par s'ouvrir les uns dans les autres et dans la cavité commune. Le parenchyme est ainsi rongé par des anfractuosités plus ou moins profondes entre lesquelles sont ménagéees de longues villosités rameuses qui flottent librement dans la cavité de l'abcès (Pl. I, *fig.* 1).

Nous décrirons successivement les détails de structure correspondant au parenchyme environnant l'abcès, aux abcès miliaires, aux abcès en voie de formation, aux abcès revêtus d'une membrane pyogénique, et enfin aux villosités.

A) *Parenchyme.* — Dans une zone de près de 1 centimètre, le parenchyme présente les déformations résultant de la compression excentrique et de l'hyperémie. Les portions du réseau trabéculaire adjacentes aux espaces-portes sont amincies, tassées et étirées; dans les intervalles les réseaux capillaires sont hyperémiés et dilatés, au point que les trabécules sont réduites à des traînées filiformes ou complètement effacées. Il n'existe aucun vestige de nécrose, les cellules mêmes les plus atrophiées conservent encore des noyaux apparents. Les espaces portes sont un peu plus larges qu'à l'état normal en raison de la dilatation de leurs vaisseaux sanguins, et de l'accumulation de leucocytes dans les mailles du tissu conjonctif.

B) *Petits abcès miliaires.* — Sur les bords du parenchyme apparaissent les abcès (*fig.* 1, Ab.) ayant les dimensions d'une très petite tête d'épingle, dont le centre, déjà ramolli (*fig.* 1, R.) présente une matière pâteuse formée de leucocytes grisâtres, granuleux, et fusionnés entre eux, au milieu desquels on distingue quelques cellules hépatiques nécrosées sous forme de blocs réfringents et opaques (*fig.* 1, H.). Cette substance, au lieu d'être sèche et cassante comme dans l'abcès primitif, est devenue fluide. Les alvéoles remplis de leucocytes qui constituent la périphérie de l'abcès sont aussi moins distendus que dans l'abcès primitif, et dans le réseau trabéculaire aminci qui les circonscrit, les cellules ont perdu leurs noyaux. Ces abcès ne diffèrent donc de l'abcès primitif que par leurs dimensions moindres, leur évolution plus rapide, et la fluidification plus complète de leur contenu.

C) *Abcès plus volumineux à membrane pyogénique.* — A côté des abcès miliaires, on en rencontre d'autres plus volumineux, ayant un diamètre deux à trois fois plus considérable. Ceux-ci ne sont plus en voie d'accroissement. Ils sont limités par une étroite bordure de tissu de granulation, ayant déjà quelquefois ses vaisseaux propres. Sur cette membrane repose le plus souvent une nappe de leucocytes nécrosés, d'aspect vitreux, vivement colorés par le carmin et se fusionnant par places en un réticulum stratifié diphthéritique.

D) *Expansions digitiformes flottant dans la cavité de l'abcès.* — Ces abcès qui finissent par s'ouvrir dans la cavité centrale ménagent entre eux des cloisons perforées elles-mêmes de nouveaux abcès. Il résulte de cette disposition des expansions digitiformes, larges à leur base d'implantation, effilochées à leur extrémité libre et longues de plus de un centimètre.

On distingue dans ces appendices une portion marginale (*fig.* 1, M) et une région centrale (*fig.* 1, C). Cette dernière est constituée par du tissu hépatique hyperémié et atrophié, et l'on y rencontre souvent des abcès miliaires en voie de formation. La portion marginale est formée comme la couche de revêtement des parois des grands abcès, d'une membrane de tissu embryonnaire (*fig.* 1, E) recouverte d'un exsudat diphthérique. Les phénomènes d'exsudation étant très intenses à la surface de ces expansions, il en résulte certaines particularités dignes d'être notées : La couche de tissu embryonnaire faisant office de membrane pyogénique a une épaisseur assez grande, pouvant atteindre un millimètre ; elle est pourvue de vaisseaux bien apparents, et montre sur quelques points des accumulations serrées de leucocytes qui finissent par se conglomérer en masses vitreuses compactes ou en réticulum diphthéritique ; sur d'autres points, elle présente des hémorrhagies interstitielles, ailleurs de petits lacs de fibrine réticulée. Dans les couches les plus externes de cette membrane, les leucocytes accumulés forment un champ serré (*fig.* 1, L) au milieu duquel se dessinent les stratifications vitreuses d'un réticulum diphtéritique (*fig.* 1 L'). De ce réticulum se détachent des effilochures (*fig.* 1. *ef*) terminées les unes en pointes, les autres en massue, et dirigées perpendiculairement à la surface, d'où résulte au premier aspect l'impression d'un épithélium cylindrique. Mais il est facile de s'assurer que ces figures coniques ou en massue ont l'éclat vitreux et les colorations rouges intenses de la fibrine et ne renferment aucune trace de noyau. On doit les considérer comme des filaments sirupeux découlant de la couche fibrineuse réticulée.

On ne peut méconnaître le caractère phlegmoneux de ce processus considéré dans son ensemble. Toutefois il diffère du

phlegmon en ce qu'il n'y a pas de suppuration dans le sens propre du mot. Le nodule primitif est une masse solide, blanche, décolorée, friable, au sein de laquelle les leucocytes conglomérés et nécrosés se fusionnent comme cela a lieu dans la formation du thrombus blanc. Lorsque l'abcès a achevé son évolution et s'est tapissé d'une couche de tissu embryonnaire, cette membrane, au lieu de secréter du pus, se recouvre d'un exsudat diphtéritique ; la nécrose se trouve étroitement liée à la phlegmasie, et lui imprime son caractère spécial.

II. — *Abcès fibreux.*

La nécrose se retrouve toujours comme lésion dominante dans les faits qui constituent ce groupe, mais la phlegmasie, au lieu de tendre vers la suppuration, revêt dès l'origine le caractère fibreux ; il en résulte que les abcès ont généralement une évolution lente et atteignent rarement les dimensions excessives plus communément observées dans la forme précédente. Les altérations morbides que nous visons ici paraissent réellement caractériser un groupe déterminé de faits ; du moins les avons-nous rencontrées un assez grand nombre de fois pour être autorisés à leur attribuer une pareille signification, ainsi qu'on peut en juger d'après l'exposé suivant :

Obs. II. — Gilbert, 27 ans, soldat condamné aux travaux publics, et appartenant à l'atelier n° 6(entre à l'hôpital de Philippeville le 3 août 1875. Bien qu'assujetti à de rudes labeurs, il a toujours joui d'une bonne santé ; son entrée à l'hôpital est motivée par une fièvre intermittente et une diarrhée, qui ont déjà réduit notablement ses forces, quoiqu'elles ne datent que de quelques jours.

Il serait trop long de relater les détails quotidiens de l'observation, nous nous bornerons à en mentionner les traits les plus caractéristiques.

Les 4 et 7 août on constate un accès de fièvre de moyenne intensité ; le 10, la diarrhée qui n'a pas cessé, revêt le caractère de la dysenterie franche, et les jours suivants sont marqués par de nombreuses selles muco-sanglantes, et par un état de profond abattement.

Le 17, le malade accuse à la région hépatique une vive douleur qu'exaspère la percussion et qui irradie vers l'épaule correspondante.

Il n'y a point de développement marqué de l'hypochondre droit, mais le foie est manifestement tuméfié.

Le 20 août, la douleur a cédé à l'application réitérée de sangsues ; en même temps les garde-robes se modifient, la dysenterie fait rapidement place à la diarrhée initiale ; mais malgré cette amélioration apparente de l'état local, la fièvre hectique s'allume avec des exacerbations vespérales suivies de sueurs, l'amaigrissement fait de rapides progrès, et vers la fin du mois d'août, le malade tombe dans un état de somnolence continuelle, de prostration typhique, au milieu de laquelle il succombe le 2 septembre à 8 heures du matin.

Autopsie, 6 heures après la mort.

Le *cerveau* n'a pas été ouvert.

Les *poumons* sont complétement libres, un peu engoués dans les régions inférieures, et les plèvres ne contiennent pas de liquide.

Le *cœur* n'a rien offert de particulier.

Ni épanchement séreux ni lésions phlegmasiques dans le *péritoine*.

Le *foie* pèse 1880 grammes ; le lobe droit présente onze petits abcès dont 6 placés superficiellement, adhérents par leur portion saillante aux organes ambiants, et 5 disséminés dans l'épaisseur de ce lobe ; leurs dimensions varient depuis celles d'une aveline jusqu'à celles d'un œuf de pigeon ; la plupart d'entre eux ont à peu près le volume d'une petite noix ; il sont tous limités par une paroi anfractueuse, grisâtre et friable, et contiennent un pus épais qui s'écoule difficilement après l'incision. — Le lobe gauche ne présente rien de particulier.

Sur toute la longueur du colon sont disséminées de nombreuses ulcérations et des eschares sèches en voie d'élimination.

La *rate*, sensiblement ramollie, pèse 430 grammes. Elle est, comme le foie, farcie de pigment noir.

Examen histologique.

A. *Examen d'un petit abcès miliaire en voie de formation dans le voisinage d'un abcès du volume d'une noisette.* — Ce petit abcès (*fig.* 2, *ab*) est encore plein et solide. On y distingue : 1° une zone centrale formée par l'agglomération de grandes cellules pâles, ovoïdes, la plupart sans noyau, ayant l'aspect et les dimensions des cellules sébacées ; ces cellules sont libres, mélangées avec quelques leucocytes, sans substance fondamentale interposée ; 2° une zone moyenne, constituée par un tissu fibreux délicat, surchargé de leucocytes, ave quelques rares cellules sébacées ; 3° une zone

externe(*fig.* 2, P), formée par un tissu fibreux à fibres mieux dessinées entre lesquelles sont interposées des rangées de leucocytes. Il n'y a pas de vaisseaux apparents. A la périphérie de cette zone, on remarque quelques trabécules hépatiques très amincies, qui se continuent extérieurement avec un réseau trabéculaire dont les mailles sont un peu allongées par compression centrifuge, et dont le calibre redevient peu à peu normal.

B. *Examen d'un abcès du volume d'une aveline.* — La paroi (*fig.* 2, P) de cet abcès est constituée par une membrane pyogénique, limitée à sa surface libre par un contour festonné. La membrane pyogénique présente 3 zones distinctes :

1° La zone la plus externe à une structure fibreuse (*fig.* 2, E). Elle se compose de fibres conjonctives à direction généralement parallèle à l'abcès, entre lesquelles sont interposées des rangées de cellules rondes. Dans sa portion la plus externe, on reconnaît les vestiges d'un réseau trabéculaire hépatique, aminci, atrophié et déformé par compression excentrique. Ce réseau trabéculaire se continue extérieurement avec le parenchyme normal.

2° La couche moyenne et principale de la membrane pyogénique (*fig.* 2, M) a la structure d'un tissu de granulation. Elle est formée par un tissu fibrillaire délicat qui se continue extérieurement avec la couche fibreuse; on y voit une grande quantité de cellules, et un réseau capillaire en voie de développement, car il présente de nombreuses pointes d'accroissement. A mesure qu'on s'approche de la surface libre des bourgeons charnus, on voit apparaître parmi les cellules rondes bien colorées par le carmin, un certain nombre de cellules sébacées dont les unes ont encore un noyau pâle, quelquefois refoulé à la périphérie comme dans les cellules adipeuses, et dont les autres en sont complètement dépourvues.

3° La troisième couche (*fig.* 2, I) constitue une bordure d'inégale épaisseur à la surface des bourgeons charnus. Elle est tantôt grise, terne, incolore, et constituée par plusieurs rangées de cellules sébacées ordinairement ovoïdes, ou polyé-

driques par pression réciproque. Sur d'autres points, la bordure est constituée par une traînée de substance vitreuse (*fig.* 2, F) colorée en rouge orangé par le picro-carmin, et qui est de nature fibrineuse. Cette couche fibrineuse est quelquefois stratifiée, composée de plusieurs lames feuilletées entre lesquelles sont interposés des amas de leucocytes en partie décolorés. Sur d'autres points enfin, la bordure est constituée par des couches alternantes de cellules sébacées, de fibrilles et de leucocytes. Les éléments de cette couche interne sont parfois désagrégés et constituent des blocs faiblement adhérents à la surface libre et en voie de désagrégation granuleuse. Le contenu de l'abcès se composait de ce produit.

Nous croyons devoir rapprocher de ce fait l'histoire d'un cas consigné dans un mémoire de M. le Dr Laveran, sur l'hépatite suppurée. (*Contribution à l'anatomie pathologique des abcès du foie*, par M. A. Laveran, *Arch. de Physiologie normale et path.* 1879, t. VI, p. 653.) Dans la deuxième observation de ce travail, le foie était criblé d'une infinité d'abcès miliaires dont les plus gros ne dépassaient guère le volume d'un pois, tandis que les plus petits atteignaient à peine celui d'une tête d'épingle. Les croquis 4 et 5 (Pl. XIX), dessinés d'après des coupes pratiquées sur ces abcès, rappellent exactement les préparations de Gilbert : l'auteur y figure et décrit avec une grande précision les différentes couches que nous avons signalées plus haut ; il assigne seulement à la couche la plus interne, aux grosses cellules graisseuses, la signification de cellules hépatiques dégénérées, interprétation qu'il nous paraît difficile d'admettre.

D'après ces faits, on peut interpréter de la manière suivante le développement de l'abcès.

Dans une première phase, un nodule fibreux prend naissance, qui ne dépasse pas le volume d'une tête d'épingle. Dans une deuxième période, le nodule se ramollit dans sa partie centrale, et ce ramollissement est accompagné d'une diapédèse de leucocytes qui viennent s'accumuler en un champ serré au centre du nodule. Dans une troisième phase, enfin, les leucocytes les plus centraux subissent progressive-

ment une transformation hypertrophique et dégénérative qui aboutit à la formation de cellules sébacées nécrosées. L'abcès est dès lors constitué. La zone fibreuse s'étend de plus en plus extérieurement, et la cavité centrale se remplit de cellules sébacées de plus en plus nombreuses. Lorsque le foyer devient volumineux, on trouve toujours à sa périphérie la couche fibreuse qui progresse aux dépens du parenchyme; quant à la couche moyenne, formée de cellules rondes, elle s'est pourvue d'un réseau vasculaire et s'est disposée en membrane pyogénique à contour festonné. Le contenu de l'abcès s'agrandit incessamment par la dégénération sébacée des couches les plus superficielles des bourgeons charnus, ainsi que par l'afflux d'une sérosité tenant en suspension de la fibrine et des leucocytes.

Le développement d'une couche de tissu embryonnaire et la formation de cellules sébacées à la limite interne de l'abcès ne constituent pas des caractères constants dans le groupe de faits que nous étudions en ce moment; du moins ne les avons-nous pas rencontrés dans les foyers d'un volume plus considérable que ceux de Gilbert; en revanche, l'extension de l'abcès aux dépens d'une paroi fibreuse et l'agrandissement de celle-ci aux dépens du parenchyme ambiant marquent constamment l'évolution ultérieure du foyer, et justifient, autant que le mode de développement initial, la dénomination d'abcès *fibreux* que nous avons assignée à ce processus.

L'histoire de Gilbert nous a appris à connaître ces abcès au début; les observations suivantes nous les montrent à une période plus avancée de leur évolution.

Obs. III. Elle se résume dans l'étude du foie d'un dysentérique dont l'observation n'a pu nous être communiquée; la pièce nous a été adressée à Constantine en 1878, par M. le Dr Fée, alors médecin en chef de l'hôpital de Bougie. Indépendamment de trois abcès du volume d'un poing, à parois fibreuses (l'un des kystes était même infiltré de sels calcaires), le parenchyme montrait sur la coupe un grand nombre de petits foyers miliaires, fermes, grisâtres, et un abcès du volume d'une grosse noix rempli de pus séreux, grumeleux, et limité par une paroi dure, rouge sombre, épaisse de plus d'un centimètre et anfractueuse sur sa surface libre.

Toute l'épaisseur de cette paroi se distingue à l'œil nu sur une coupe colorée par sa teinte rosée et sa texture serrée. A un faible grossissement, on y reconnaît deux zones : une externe hyperhémiée, où débute la sclérose, et une interne scléreuse, où se forment des abcès miliaires.

La zone externe est assez nettement délimitée du parenchyme hépatique environnant qui ne présente point les caractères de la compression. Elle commence assez brusquement par une hyperhémie générale, mais qui n'atteint pas sur tous les points le même degré d'intensité; elle est surtout prononcée dans les territoires les plus éloignés des carrefours de Glisson et aboutit en ces points à l'atrophie complète du réseau trabéculaire; il reste seulement dans ces lacs sanguins quelques cellules hépatiques colorées en rouge sombre par le carmin, et quelquefois chargées d'un pigment hématique noirâtre. C'est au sein de ces foyers d'hyperhémie que débute la cirrhose, et non pas, comme d'habitude, au pourtour des espaces portes. Elle se manifeste par l'apparition de traînées de substance conjonctive rosée qui se dépose d'abord le long des parois des capillaires et remplit bientôt toute la lumière des vaisseaux.

Les territoires scléreux qui se sont ainsi substitués aux territoires hyperhémiés s'élargissent progressivement, s'unissent aux territoires voisins; et ainsi est constituée une paroi fibreuse homogène, dense, qui constitue la zone interne ou la paroi immédiate du grand abcès. Cette couche fibreuse est assez riche en vaisseaux capillaires, et les leucocytes qui se déposent dans sa trame ont des dimensions presque normales. Il s'y développe des abcès lenticulaires qui subissent une fonte rapide et complète; leur contenu est formé de leucocytes décolorés, granuleux, réunis en petites masses, et sur leurs bords on voit le plus souvent se former un reticulum diphtéritique des plus nets. Bien que développés dans un tissu fibreux, ils se rapprochent sensiblement par ces caractères des abcès phlegmoneux de la première série. En s'ouvrant les uns dans les autres ou dans la cavité commune, ils ménagent d'épaisses cloisons de tissu fibreux bien coloré, qui flot-

tent, revêtues d'un exsudat diphtéritique, dans la cavité du grand abcès.

Les deux observations suivantes nous montrent des foyers volumineux dans les parois desquels nous retrouvons encore les altérations histologiques qui font l'objet des analyses précédentes, mais avec une structure fibreuse plus dense.

Obs. IV. Boudé, journalier, 38 ans, entre à l'hôpital de Philippeville le 26 avril 1875. Il est atteint depuis un mois de dysenterie grave, et meurt au bout de 6 jours, épuisé par des selles profuses et au milieu d'une fièvre rémittente à forme typhoïde.

Autopsie, 8 heures après la mort.

Les *poumons* sont sains. Le droit est comprimé de bas en haut par le foie hypertrophié.

Le *cœur* est flasque et atrophié; les cavités renferment du sang séreux avec quelques rares caillots en partie décolorés.

Le *foie* pèse 3,800 grammes. Il adhère lâchement au diaphragme et aux organes ambiants. Le lobe droit contient dans son épaisseur deux abcès, l'un, du volume du poing d'un adulte, situé au niveau de l'angle postérieur, l'autre, plus considérable encore, ayant détruit toute la moitié gauche de ce lobe. Les deux cavités sont remplies de pus séreux, grumeleux, les parois en sont anfractueuses, pourvues de prolongements, d'appendices celluleux qui flottent librement dans la cavité ou sont encore adhérents par leurs deux extrémités. Le parenchyme qui entoure les deux abcès est ferme, rouge, vivement injecté; dans le reste de l'organe, et surtout dans le lobe gauche, sa consistance est encore plus grande, son apparence légèrement granuleuse, et sa teinte jaune pâle, couleur café au lait.

La *rate* pèse 930 grammes. La capsule est épaissie et d'une dureté cartilagineuse au niveau de la face convexe.

Les *reins* ne présentent rien de particulier.

Toute la muqueuse du *gros intestin*, surtout dans les trente premiers centimètres à partir du cœcum, est tuméfiée, mamelonnée, et les mamelons sont couronnés par des ulcères irréguliers, plus ou moins étendus, à bords relevés et injectés et à fond sec et grisâtre.

Le foie et la rate contiennent passablement de cellules pigmentées mélanémie palustre).

Examen histologique.

Les coupes pratiquées à travers la paroi du plus petit des

deux abcès laissent voir deux zones qui ne sont pas séparées par une démarcation précise. La zone externe nous présente les caractères de l'hyperhémie et de la compression excentrique, comme dans tous les abcès volumineux; on y voit en outre une sclérose disposée en traînées concentriques à l'abcès. L'hyperémie occupe les portions les plus éloignées des espaces de Glisson; dans les parties avoisinant ces derniers, elle est moindre, et les trabécules hépatiques sont par conséquent moins atrophiées. Les trainées de sclérose ont presque toujours pour axe les espaces de Glisson, et sont constituées aux dépens du parenchyme contigu à ceux-ci, ainsi qu'on l'observe le plus communément dans les cirrhoses hépatiques. On y voit les vestiges des trabécules atrophiées et réduites à l'état de canalicules biliaires; il y a relativement peu de leucocytes infiltrés dans cette trame fibreuse. A mesure que l'on se rapproche de la deuxième zone constituant la paroi proprement dite de l'abcès, les traînées de sclérose se rapprochent les uns des autres et finissent par se réunir pour former un tissu conjonctif dense, uniforme, de structure fibreuse, qui renferme des vaisseaux capillaires de nouvelle formation, et peu développés. A mesure que le tissu devient plus compact, on voit apparaître dans sa trame un assez grand nombre de leucocytes de petites dimensions, montrant le plus ordinairement un seul noyau coloré, et une étroite bordure de protoplasma pâle.

Bientôt apparaissent des foyers opaques, mal colorés, en général arrondis et fendillés à leur centre; ils atteignent au plus 1 millimètre de diamètre; quelques-uns sont vraiment microscopiques. A l'aide d'un fort grossissement, on voit que leur périphérie est constituée par un champ serré de très petits leucocytes colorés, entre lesquels apparaît encore la trame fibreuse teinte en rose plus pâle. A mesure qu'on se rapproche de leur centre, les leucocytes se montrent plus nombreux, leurs noyaux cessent d'être colorés par le carmin, et deviennent de plus en plus petits et anguleux. En même temps, la trame fibreuse devient homogène, demi fluide, et réfractaire elle-même au carmin. Enfin, au centre de l'abcès, on ne voit plus qu'une masse pâteuse, décolorée, fendillée,

laissant voir encore les vestiges des noyaux anguleux des leucocytes.

Vers les bords du grand foyer, les abcès miliaires se rapprochent et finissent par se confondre pour former une nappe homogène qui conserve sa cohérence sur une étendue de plusieurs millimètres avant de se liquéfier. Il reste cependant entre les principaux groupes d'abcès des ponts de tissu fibreux encore colorés qui flottent dans la cavité du grand foyer à la manière de villosités. Il n'est pas rare que les bords de celles-ci présentent quelque vestige de réticulum diphtéritique, mais en général la transformation fibrineuse des leucocytes est beaucoup plus rare que dans les abcès de la première série. Le processus dans son ensemble est plutôt comparable à l'évolution des gommes syphilitiques qu'à une suppuration proprement dite.

Obs. V. Cabula, journalier, âgé de 65 ans, en Algérie depuis de longues années, entre à l'hôpital militaire de Philippeville, le 15 octobre 1875. Il est atteint depuis 8 jours seulement de fièvre et de dysenterie, néanmoins son état paraît des plus graves; état fébrile, prostration typhoïde, sécheresse de la langue, pouls petit et irrégulier, selles fétides; il est impossible d'avoir des renseignements précis sur le début de la maladie. Les jours suivants, la fièvre persiste, l'état général s'aggrave, et le malade succombe le 26 octobre, dix jours après son admission à l'hôpital.

La relation nécropsique de ce fait a été égarée. Nous possédons seulement les préparations histologiques relatives à deux abcès volumineux du foie, dont l'un à parois fibreuses. La série de coupes se rapportant à ce dernier nous montre des altérations identiques à celles du cas précédent, les caractères de la sclérose y sont seulement plus prononcés.

III. *Processus nécrosiques de nature parasitaire compliquant l'évolution des abcès dysentériques du foie.*

Tels sont les deux aspects principaux sous lesquels se sont présentées les altérations histologiques de la suppuration dans les différents faits que nous avons analysés. Nous ne vou-

drions pas terminer ce sujet sans mentionner certaines lésions spéciales, auxquelles il serait difficile d'assigner aujourd'hui une signification précise, mais qui, bien que secondaires dans l'histoire de l'hépatite suppurée, y paraissent cependant jouer un rôle assez important pour mériter d'être mises en relief.

Dans les deux observations de Boudé et de Cabula qui précèdent, nous avons à signaler, à côté de l'abcès fibreux décrit plus haut, un autre foyer notablement différent, dont le développement est préparé par des nécroses étendues du parenchyme. Ces nécroses paraissent liées à l'évolution de micrococcus qui, dans les deux faits, se trouvent disséminés au milieu des territoires nécrosés.

Le plus volumineux des deux abcès de Boudé est un abcès nécrosique, avec micrococcus. On y distingue :

1° Une zone externe (*fig.* 3, E) caractérisée par une hyperhémie intense et de la phlegmasie parenchymateuse ; suivant les points, l'une ou l'autre de ces lésions prédomine. Quelques îlots d'hépatite parenchymateuse présentent vaguement la structure nodulaire.

2° Une zone nécrosique (*fig.* 3, N) ; elle se continue immédiatement avec la précédente. On y voit le réseau trabéculaire brusquement privé de noyaux ; les cellules sont colorées en jaune terne et ne présentent sur aucun point la transformation vitreuse ; les réseaux capillaires, en continuité avec les vaisseaux hyperhémiés, sont absolument obstrués par une matière granuleuse grisâtre, sans vestiges de leucocytes, matière provenant manifestement d'une transformation nécrosique des globules sanguins. Çà et là, au milieu de ces vastes champs nécrosés, apparaissent déjà à un faible grossissement des taches arrondies et un peu opaques, colorées en gris rosé par le picro-carmin (*fig.* 3, M). Examinées à un plus fort grossissement, ces taches se présentent sous la forme d'une petite masse arrondie, à contour peu net, composées de granules très fins et très égaux (micrococcus). Parfois ces petites balles sont isolées et siègent soit dans la trabécule hépatique, soit dans le capillaire, ou elles sont à cheval sur les deux. Les taches plus larges sont constituées par l'agglomération d'un certain nombre de ces petites balles et ont ainsi un contour

festonné. On rencontre ces micrococcus exclusivement dans le tissu nécrosé, mais ils s'avancent jusqu'au voisinage du tissu sain ; ils sont assez nombreux et assez rapprochés les uns des autres pour que la zone nécrosique qui les environne puisse être considérée comme le domaine d'irradiation de leur action caustique.

Dans ce vaste champ nécrosé que nous venons de décrire, se détachent, par leur coloration carminée bien conservée, les espaces conjonctifs inter-acineux (*fig.* 3, G). Ils sont en général un peu élargis, un peu agrandis, et plus ou moins chargés de leucocytes. La veine porte et les vaisseaux capillaires qu'ils renferment sont gorgés de globules rouges, parmi lesquels on distingue une proportion de leucocytes assez considérable. Ces carrefours ont évidemment résisté à l'action nécrosique et sont le siège d'une diapédèse assez active.

3° Une zone de villosités et de foyers de ramollissement (*fig.* 3 R). Les éléments nécrosés de la zone précédente commencent ici à se désagréger et forment une pâte grossièrement granuleuse, réfractaire au carmin, dans laquelle on ne distingue aucun vestige d'élément coloré ; on y remarque seulement quelques cellules hépatiques opaques sans noyaux, paraissant avoir résisté un peu plus longtemps au morcellement granuleux. Ces foyers de ramollissement commencent dans les portions les plus éloignées des carrefours de Glisson, mais s'étendent peu à peu jusqu'à leur contact ; les gaines de Glisson constituent les villosités libres dans la cavité de l'abcès. Celles qui sont complètement dégagées du parenchyme ramolli apparaissent revêtues d'une bordure grisâtre assez régulière, dont la signification est assez facile à établir : la bordure montre en effet à sa base, c'est-à-dire sur le pourtour de la gaine de Glisson, un reticulum vitreux, en voie de formation, lequel résulte manifestement de la nécrose et de la confluence des leucocytes qu'une active diapédèse fait émigrer vers la surface des villosités. Dans les couches les plus superficielles, la bordure est constituée par une matière granuleuse grisâtre, au sein de laquelle persistent des particules anguleuses de noyaux de leucocytes (poussière de noyaux, noyaux fragmentés). La villosité finit par se détruire à son tour par

un processus diphtéritique, c'est-à-dire que les leucocytes s'accumulent dans les mailles de son tissu, se nécrosent, se fusionnent en un réticulum et finissent par se transformer en une matière granuleuse, demi-fluide.

En résumé, la paroi de l'abcès présente deux ordres de phénomènes : d'une part, une nécrose d'emblée, brusque, et en masse du parenchyme avec présence de micrococcus ; et, d'autre part, la persistance temporaire des gaines de Glisson sous forme de villosités qui se recouvrent d'un exsudat diphtéritique et finissent par succomber elles-mêmes à une nécrose diphtéritique interstitielle.

Les préparations relatives à l'abcès nécrotique de Cabula sont très analogues à celles de Boudé ; toutefois, la zone de nécrose y est beaucoup plus vaste, beaucoup plus étendue, et parsemée de micrococcus innombrables, formant parfois des taches visibles à l'œil nu. La nécrose des cellules hépatiques ne se manifeste pas seulement par la disparition des noyaux, mais sur un grand nombre de points par une transformation en blocs réfringents, à contours très nets, et surtout au voisinage immédiat des espaces portes par une fusion de ces cellules en masses compactes, fortement colorées par le carmin. La nécrose s'étend même à un certain nombre d'espaces interacineux, dans lesquels on voit des vaisseaux thrombosés et des amas de leucocytes conglomérés en réticulum vitreux dans les interstices des fibres conjonctives. Au voisinage immédiat de la cavité centrale, apparaissent encore quelques abcès reconnaissables à leur forme arrondie et à leur contenu pâteux, renfermant nombre de leucocytes encore bien colorés. Ces foyers sont toujours situés dans le voisinage d'espaces portes, qui, restés perméables à la circulation, n'offrent aucun vestige de nécrose ; ils sont toutefois rares, ce qui tient probablement à ce que les espaces portes où l'irrigation sanguine n'a pas cessé sont eux-mêmes peu nombreux.

La cavité de l'abcès s'agrandit principalement, non par suite de la formation de ces abcès miliaires sur ses bords, mais par désagrégation moléculaire du parenchyme nécrosé. Dans les territoires en voie de désagrégation, on ne rencontre pas de leucocytes colorés ; on y voit seulement les rangées de cellules

hépatiques perdre la netteté de leur contour, et se fragmenter en grosses granulations réfractaires au carmin. Toutes les cellules hépatiques ne participent pas à cette désagrégation moléculaire; quelques-unes persistent, disséminées au sein de la masse granuleuse sous forme de blocs réfringents, homogènes, et à contour bien net.

Au milieu de cet effondrement général des parois de l'abcès, il est tout à fait exceptionnel de voir persister une cloison ou une villosité flottante dans la cavité.

Les faits sur lesquels nous venons d'attirer l'attention ne paraissent pas être isolés dans la pathologie. Déjà nous avions été portés à rapporter certaines nécroses très superficielles de la muqueuse dans la dysenterie à l'intervention de parasites indépendants de la cause spécifique encore inconnue. Nous avons même pensé que ces agents adventices pouvaient devenir des commensaux, des auxiliaires actifs de cette dernière et concourir avec elle à l'agrandissement des foyers de nécrose caractéristiques. Une remarque intéressante de M. Koch vient à l'appui de ces présomptions; elle concorde du moins exactement avec l'interprétation que nous avons donnée aux micrococcus de la suppuration dysentérique du foie. Cet observateur a rencontré dans les parois de certaines cavernes tuberculeuses des micrococcus qui paraissaient prendre une part active à l'œuvre de destruction des bacilles et accélérer ainsi le ramollissement nécrotique du parenchyme. Il s'agit ici de parasites qui ne sont pas, à proprement parler, pathogènes pour l'organisme humain, mais qui peuvent acquérir éventuellement cette aptitude lorsqu'ils viennent à se fixer dans un foyer ulcéreux du poumon. Il est permis de supposer que ces micro-organismes peuvent jouer un rôle tout aussi actif, bien que secondaire, dans d'autres processus nécrotiques ; du moins les faits consignés plus haut nous permettent-ils de leur assigner une pareille signification dans les abcès du foie.

Conclusions.

Il serait peut-être prématuré de chercher à exprimer dans

une formule unique le développement et l'évolution des abcès du foie.

Les faits que nous avons eus à notre disposition sont peu nombreux, et, parmi eux, il en est quelques-uns qui conservent un caractère exceptionnel, et comme tels ne peuvent être rattachés absolument à l'évolution que nous considérons comme typique parce qu'elle s'applique au plus grand nombre des cas. Telle est cette singulière production de cellules graisseuses, sébacées, dans le cas de Gilbert ; telles sont encore ces vastes nécroses du parenchyme que nous avons observées dans deux cas, et qui paraissent s'être accomplies en présence de micrococcus, sans être sous la dépendance immédiate de l'affection dysentérique du foie.

Si l'on fait abstraction de ces faits, qui ont certainement leur importance dans l'histoire de l'abcès dysentérique du foie, mais qui sont trop peu nombreux pour que nous puissions leur assigner leur place légitime dans cette histoire, il nous reste deux séries d'observations représentant l'évolution la plus commune, et que nous pouvons essayer provisoirement de ramener à un schéma commun.

Dans un premier ordre de faits, on voit se produire au sein du parenchyme hyperhémié, des nodules résultant de l'accumulation de leucocytes au sein du réseau capillaire. Ces nodules se nécrosent dans leur partie centrale et se ramollissent par une sorte de fonte fibrineuse, rappelant la formation du thrombus blanc. Lorsqu'ils cessent de s'agrandir, on voit se former à leur pourtour une zone de tissu embryonnaire, plus ou moins vasculaire, plus ou moins nettement disposé en membrane bourgeonnante, et qui se recouvre d'un exsudat diphtéritique.

Dans une deuxième série de faits, on voit se produire au sein du parenchyme hyperhémié, non plus une simple accumulation de leucocytes, mais un tissu à substance fondamentale fibreuse, plus ou moins chargé de leucocytes, et plus ou moins vasculaire. Le nodule, ainsi constitué, se ramollit aussi à sa partie centrale par un mécanisme qui, suivant la plus ou moins grande vascularité du tissu, rappelle tantôt la formation des abcès précédents, tantôt la fonte d'une gomme sy-

philitique. Ces sortes d'abcès ont une évolution plus lente, une extension moins considérable, et leur surface interne est le siège d'une exsudation moins abondante, ce qui explique sans doute pourquoi les productions diphtéritiques y sont plus discrètes. Ces deux séries de faits ne sont pas tellement dissemblables qu'on ne puisse y reconnaître les deux variétés d'un même processus ; le tubercule, le cancer, le sarcome, les nodules de la morphe ont, eux aussi, une structure tantôt embryonnaire, tantôt fibreuse, sans différer pour cela de nature.

Pour marquer la signification particulière de ce processus, il ne sera pas inutile de le comparer aux suppurations diverses dont le parenchyme hépatique peut être le siège.

Nous avons eu sous les yeux une série d'abcès du foie provenant de sujets ayant succombé à la pyléphlébite, à la cholélithiase, à des kystes hydatiques suppurés. La description exacte de ces divers cas nous entraînerait à des développements étrangers à notre sujet. Nous nous bornerons à dire que dans aucun d'eux nous n'avons retrouvé les images qui ont été décrites dans ce travail.

Dans tous ces abcès, la formation du pus est accompagnée de phénomènes de nécrose parenchymateuse. Les cellules hépatiques comprises dans le territoire de l'abcès, lorsque celui-ci est intra-acineux, ou voisines de l'abcès quand il se développe dans la capsule de Glisson, sont habituellement privées de noyaux et réfractaires aux diverses matières colorantes, c'est-à-dire présentent les caractères de la nécrose. Mais elles sont rapidement détruites par la désagrégation granuleuse et ne persistent pas ordinairement sous forme de blocs réfringents, ni ne se conglomèrent en masses compactes colorées vivement par le picro-carmin et le violet de gentiane. L'abcès, en se ramollissant, donne lieu le plus souvent à un pus légitime formé de leucocytes nécrosés, libres dans un plasma liquide; et lorsque la paroi de l'abcès est constituée par une membrane fibreuse, celle-ci fournit du pus et ne se recouvre pas d'un exsudat diphtéritique.

Les abcès pyémiques sont, sous quelque rapport, plus comparables aux abcès dysentériques. Ils ne se terminent pas

le plus ordinairement par une suppuration franche; ils sont constitués par une extravasation sanguine bientôt suivie de nécrose. Mais leur consistance molle, leur évolution rapide, ne permettent point de les confondre avec les abcès durs et secs uniquement composés de leucocytes ou de tissu fibreux au début, et que nous avons vu évoluer comme les abcès froids.

Le rapprochement le plus légitime qui se présente à notre esprit est de comparer cet ordre de lésions hépatiques avec les escarres dysentériques que nous avons décrites dans le gros intestin.

Ici encore la lésion débute par une infiltration circonscrite de leucocytes dans un territoire de la muqueuse, et se termine par les divers modes de nécrose que nous avons rencontrés dans l'abcès du foie. Les ulcères à marche lente reposent sur une base indurée, qui est constituée par un tissu fibreux dense et subit une fonte nécrosique progressive, assez comparable au mode de ramollissement des abcès fibreux du foie.

LÉGENDE EXPLICATIVE DE LA PLANCHE I.

Fig. 1.

Dessin schématique représentant un segment d'une villosité attenant au parenchyme, dans un grand abcès phlegmoneux et diphtéritique. (Oc. 1, obj. 4, Vérick.)

S, S. Sommet tronqué de la villosité.

B, B. Base de la villosité.

AB. Petit abcès miliaire situé à la base de la villosité et empiétant sur le parenchyme avoisinant le grand abcès.

R. Portion centrale ramollie de cet abcès, formée de leucocytes grisâtres, granuleux et fusionnés entre eux.

H. Cellules hépatiques nécrosées sous forme de blocs réfringents au centre de l'abcès.

Al. Alvéoles remplis de leucocytes constituant la périphérie de l'abcès.

C. Portion centrale de la villosité, formée de tissu hépatique hyperhémié; dans le voisinage du petit abcès, ce tissu est comprimé par la pression excentrique de ce dernier.

M. Portion marginale de la villosité.

E. Tissu embryonnaire de la zone marginale.

L. Couche extérieure de la zone marginale formée de leucocytes accumulés et en voie de nécrose.

L'. Leucocytes conglomérés formant une couche fibrineuse réticulée.

ef. Effilochures se détachant de la couche fibrineuse réticulée.

Fig. 2.

Dessin schématique représentant la paroi P d'un abcès fibreux du volume d'une aveline, et dans le voisinage la moitié d'un petit abcès miliaire *ab*, en voie d'évolution.

c. Zone centrale du petit abcès formée par l'agglomération de grandes cellules pâles, ovoïdes, graisseuses, la plupart sans noyaux, ayant l'apparence de cellules sébacées.

m. Zone moyenne formée de tissu fibreux délicat surchargé de leucocytes et de quelques grandes cellules pourvues encore de leur noyau.

E. Zone externe, fibro-cellulaire, de la paroi du grand abcès.

M. Zone moyenne, formée par du tissu de granulations plus ou moins vasculaire. A mesure qu'on s'approche de la limite interne de la paroi, on voit les cellules sébacées devenir de plus en plus abondantes parmi les cellules embryonnaires.

s. Cellules sébacées.

e. Cellules embryonnaires.

v. Vaisseaux capillaires.

I. Couche interne formée par une ou plusieurs rangées de cellules sébacées.

F. Traînée fibrineuse, simple ou feuilletée, libre à la surface interne ou interposée entre la couche des cellules sébacées et la zone moyenne.

Fig. 3.

Figure schématique montrant la paroi d'un abcès nécrosée et parsemée de micrococcus.

E. Zone externe hyperhémiée.

N. Zone nécrosique avec les réseaux trabéculaires privés de noyaux.

M. Micrococcus.

G. Carrefour de Glisson ayant résisté à la nécrose.

R. Zone du ramollissement.

A. Petit abcès situé dans le voisinage de la cavité centrale ; les parois en sont en partie fibrineuses ; le contenu pâteux présente encore de nombreux leucocytes colorés.

III

LE FOIE DES TUBERCULEUX

UN CAS D'ATROPHIE ROUGE AVEC ÉVOLUTION NODULAIRE GRAISSEUSE DU FOIE CHEZ UN TUBERCULEUX,

Par M. **Ch. SABOURIN.**

(Travail du laboratoire de M. le professeur Cornil.)

I.

La tuberculose ne fait pas que des tubercules dans les viscères et en particulier dans le foie. Parmi la série de lésions autres que le néoplasme « tubercule » que les foies des tuberculeux peuvent présenter, et qui peuvent être rapportées étiologiquement à la tuberculose, les altérations du parenchyme méritent d'attirer l'attention d'une façon sérieuse. A côté des dégénérescences graisseuse et amyloïde classiques qu'on trouve souvent dans le foie des phtisiques, on peut rencontrer, même fréquemment, des dégénérescences de la cellule hépatique qui permettent de décrire une véritable hépatite parenchymateuse des tuberculeux, absolument comme on décrit l'hépatite parenchymateuse dans l'ictère grave, l'intoxication phosphorée, l'alcoolisme, les maladies infectieuses, etc. Les atrophies rouges, jaunes, du foie qui caractérisent ces affections sont des lésions, des produits qui, à l'œil nu et au microscope, se ressemblent beaucoup, à quelques variantes

près, bien que résultant de causes morbifiques différentes. Le principe morbigène de la tuberculose est capable, lui aussi, de produire dans le foie des lésions parenchymateuses qui doivent rentrer dans le cadre macroscopique des atrophies rouges ou jaunes répondant en général au syndrome clinique, ictère grave plus ou moins accentué.

Ces lésions parenchymateuses s'observent quelquefois d'une façon partielle dans certains cas chez les phtisiques subaigus ou chroniques, qui, à une période de leur maladie, font pour ainsi dire une tuberculose à marche rapide de leur glande hépatique, comme on voit des cancéreux de l'estomac faire en un temps très court une sorte de cancer aigu hépatique. Dans ces cas, on trouve à l'autopsie un foie farci de tubercules marronés ou caverneux autour desquels, dans une zone plus ou moins étendue, le microscope montre une dégénérescence parenchymateuse qui sert pour ainsi dire d'atmosphère aux tumeurs tuberculeuses.

Mais, d'autres fois, c'est une lésion totale qui envahit l'organe. Le foie présente çà et là quelques tubercules insignifiants, mais tout son tissu est dégénéré et son aspect macroscopique est absolument celui de l'hépatite parenchymateuse. Il s'agit, en réalité, d'une complication véritable arrivant dans le cours d'une phtisie, tout comme s'il s'agissait d'un typhique ou d'un pneumonique mourant d'ictère grave, ainsi que cela se voit. L'analogie est absolument frappante, et le rapprochement légitime entre ces divers faits ; car à cette complication anatomo-pathologique, à cette localisation de la maladie générale sur le tissu du foie correspond un appareil symptomatique rappelant plus ou moins celui de l'ictère grave.

De ces diverses formes de l'hépatite parenchymateuse des tuberculeux, nous avons pu recueillir quelques exemples qui feront l'objet d'un travail plus général sur cette question.

Mais nous donnerons ici la relation d'un de ces faits qui, par la combinaison de deux éléments anatomo-pathologiques principaux, constitue une lésion des plus intéressantes de la glande hépatique. Ces deux éléments sont d'une part l'hépatite parenchymateuse ou atrophie rouge dont nous parlions à l'instant, et d'autre part une variété de dégénérescence

graisseuse à localisation systématique que nous avons décrite sous le nom d'*Évolution nodulaire graisseuse* du foie.

Laissant de côté tout ce qui se rattache à la pathogénie, à l'évolution de l'hépatite parenchymateuse des tuberculeux, nous envisagerons simplement le résultat anatomo-pathologique, la lésion du parenchyme et la façon dont elle se localise dans l'observation présente, ayant surtout en vue d'apporter une contribution intéressante à l'étude des localisations pathologiques dans le foie.

II

Voici cette observation, malheureusement bien brève au point de vue clinique ; notre collègue et ami Schmidt, alors interne des hôpitaux, a mis gracieusement à notre disposition la pièce anatomique.

Il s'agit d'un garçon de 35 ans, couché au n° 15 *bis* de la salle Saint-Jérôme, hôpital Lariboisière, dans le service du professeur Jaccoud, alors suppléé par M. le Dr Danlos.

Il est entré à l'hôpital avec de l'enflure des jambes et dans un état de cachexie très avancé. Son père et une de ses sœurs sont morts phtisiques. Lui-même est aujourd'hui phtisique au dernier degré.

Quand nous le vîmes, le 6 octobre 1882, 48 heures avant sa mort, ce malade présentait les symptômes particuliers suivants, en outre de l'état de ses poumons :

Amaigrissement énorme ; œdème mou très prononcé aux membres inférieurs.

Le tronc est aussi œdématié à la région lombaire. Le ventre est ballonné, modérément douloureux. La pression est surtout douloureuse dans l'hypochondre droit. Ascite manifeste, veines très apparentes sur la paroi abdominale au niveau des flancs.

La peau a une teinte terreuse, mais les conjonctives sont très nettement colorées en jaune. Les urines, rares, de coloration rouge foncé, acajou, sont très albumineuses et donnent en outre par l'acide nitrique la coloration verte des urines

biliphéiques. L'état général reste jusqu'à la mort celui de la cachexie tuberculeuse fébrile.

Nous rappelant un cas de ce genre que nous avions observé deux ans auparavant dans le même service, nous supposâmes que ce malade, outre sa néphrite, terminait sa tuberculose par une complication hépatique, accompagnée probablement ou précédée d'une poussée de tuberculose péritonéale.

A l'autopsie : Tuberculose pulmonaire avec lésions ulcéreuses généralisées.

Ascite assez abondante, sans trace de péritonite ou de tubercules du péritoine.

Les reins sont volumineux, blancs, lisses, de consistance assez ferme.

Le foie attire immédiatement l'attention par son aspect particulier.

Son volume paraît normal. Mis sur la table d'autopsie il s'aplatit de lui-même. Sa surface est granuleuse, mais ne rappelle en rien celle des foies cirrhotiques.

Sur un fond rouge foncé, mélange de coloration lie de vin et de teinte brunâtre, on voit saillir des nodosités, ici confluentes, là très espacées. De sorte qu'en beaucoup de points ce ne sont pas des sillons qui les séparent, mais de véritables surfaces où l'organe est absolument lisse. Ces nodosités varient en dimensions.

Beaucoup sont absolument fines, rappelant les granulations tuberculeuses miliaires ; les plus grosses ont le volume d'un pois.

Leur coloration est jaune ocreuse, non pas de l'ocre grisâtre des granulations cirrhotiques, mais de l'ocre clair de la bile. Enfin leur consistance est mollasse. La première idée qui vient à l'esprit est que l'on se trouve en présence d'un foie criblé de granulations tuberculeuses miliaires, et fortement imprégné par la bile.

La vésicule biliaire n'est point épaissie, elle contient un peu de bile jaune.

Aucune lésion apparente du hile du foie.

A la coupe le foie graisse fortement le couteau, il a le

même aspect qu'à la surface. Le tissu cède facilement sous le doigt, et dans son ensemble la consistance est flasque.

Une bile jaune imprègne tout l'organe. Sur un fond rouge, homogène, se détachent des nodules jaunes espacés ou conglomérés, ressemblant beaucoup à des tubercules.

Nous pensâmes plutôt que l'immense majorité de ces nodules, faisant ainsi hernie à travers le parenchyme, étaient des nodules d'hépatite parenchymateuse.

Le foie dans son ensemble, à part l'infiltration des matières colorantes de la bile, nous rappelait, en effet, assez bien les cas d'hépatite nodulaire que nous avions observés chez des tuberculeux.

Examen microscopique du foie.

La figure 1 (Pl. 2) peut donner une idée de l'aspect des coupes à un faible grossissement, dans les régions où il y a de gros nodules conglomérés.

Le fond de la préparation est un tissu assez uniforme, sur lequel se détachent des nodules de vésicules adipeuses. La coupe en montre de toutes les dimensions, et comprend l'un des plus volumineux.

Au centre de la figure est la section longitudinale d'un canal veineux sus-hépatique à parois transparentes. Aussitôt à gauche, une énorme masse graisseuse N arrondie dans son ensemble, mais divisée en 4 ou 5 lobes par des sillons. Chacun de ces lobes tend à se segmenter lui-même, et leur périphérie montre des encoches plus ou moins profondes.

Dans les autres régions de la coupe on voit une quantité de nodules en tout semblables, arrondis ou lobés aussi, mais plus petits.

En certains points ils font défaut, et le fond de la préparation montre des espaces porto-biliaires et des sections de veines sus-hépatiques.

Dans les régions où les nodules sont confluents, le tissu qui les sépare sous forme de sillons est absolument de même nature que le fond de la préparation là où les nodules manquent.

Plusieurs traits caractérisent ces nodules : ils sont tous développés autour des segments du système porto-biliaire P. Leurs limites sont généralement nettement tranchées, et autour des gros nodules on voit comme une zone de condensation du tissu interposé.

Les veines sus-hépatiques à parois apparentes sont situées dans les espaces qui les séparent.

La coupe montre en outre deux petits tubercules T T développés sur des espaces portes. Dans tout l'organe, les tubercules sont assez rares, et toujours de volume minime ; comme toujours, ils siègent sur les rameaux porto-biliaires, et par conséquent on les rencontre çà et là au milieu des nodules graisseux.

D'autres régions du foie montrent un stade moins avancé de ces nodules vésiculo-adipeux. La figure 2 (Pl. 2) représente un aspect bien remarquable de ces lésions. C'est toujours le même fond homogène fortement coloré en brun par le picro-carmin, avec çà et là des veines sus-hépatiques. Autour de certains canaux porto-biliaires on voit s'échelonner des territoires graisseux encore multilobulés, fragmentés, séparés par des sillons ramifiés. D'où une apparence de glande acineuse, rappelant une glande salivaire, par exemple. Mais c'est toujours la même lésion, c'est-à-dire la dégénérescence vésiculo-graisseuse de certains territoires de parenchyme hépatique autour des espaces et des canaux porto-biliaires.

Toutes les coupes portant sur des régions différentes offrent les aspects les plus variés, les dispositions les plus curieuses, les plus élégantes, si l'on peut dire ainsi.

Les altérations de tissu dans les divers points du parenchyme doivent nous arrêter maintenant.

1° *Nodules graisseux.* — Le tissu qui les forme est du tissu vésiculo-graisseux d'aspect tout à fait vulgaire. Les cellules hépatiques sont remplacées par des vésicules huileuses qui se compriment çà et là, et séparées sur certains points par des vestiges de capillaires sanguins.

La structure est la même pour tous les nodules petits ou gros. La figure 5 (Pl. 3) en montre un très minime vu dans toute son étendue. Le centre est occupé par une rami-

fication porto-biliaire très malade elle-même, comme nous le verrons plus loin. Immédiatement sur les bords de celle-ci naissent les vésicules adipeuses qui restent telles jusqu'aux limites du nodule. La périphérie de ce dernier est nettement indiquée par la disparition des boules graisseuses qui, sur un ou deux rangs, sont seulement un peu diminuées de volume, et alors on rencontre le parenchyme hépatique altéré comme il sera dit plus loin. Il est facile de voir sur cette figure que les couches immédiatement adjacentes de ce dernier présentent un tassement des éléments qui le composent, ce qui forme une zone étroite plus dense, produite par le refoulement excentrique de tout ce qui entoure le nodule graisseux.

Quel que soit le volume des nodules et des espaces porto-biliaires qu'ils contiennent, leur structure est partout celle que nous venons d'indiquer.

Le tissu interposé aux nodules est d'autant plus comprimé et tassé, qu'ils sont plus confluents. Dans les points au contraire où les nodules sont très espacés, et encore de petit volume, il y a peu de compression, et les zones denses du parenchyme sont à peine indiquées à leur périphérie.

Les nodules graisseux, dès qu'ils atteignent une notable dimension, englobent généralement toute la périphérie des ramifications porto-biliaires qui les supportent. Mais beaucoup de petits nodules développés sur des canaux portes d'un certain calibre, sont simplement latéraux par rapport à ces derniers. Ils sont insérés sur un point de leur contour, de sorte que la coupe d'un canal porte peut être, soit absolument plongée dans le tissu adipeux, soit en partie entourée de graisse, et en partie environnée de parenchyme non adipeux. Nos figures montrent ces différents aspects. Ce fait n'est jamais plus net que sur les canaux portes un peu volumineux qui semblent porter sur leur contour, comme des feuilles plus ou moins pédiculées, ou bien sessiles, les nodules graisseux en nombre variable. C'est ce qui donne l'apparence glandulaire si remarquable aux coupes portant sur les régions analogues à celle que représente la figure 2 (Pl. 2). On retrouve là les dispositions si variées et si remarquables que nous avons

signalées dans un récent travail sur l'*hyperplasie nodulaire*[1].

2° *État du parenchyme interposé aux nodules graisseux.* — Nous savons que sur les coupes, à un faible grossissement, le tissu interposé aux nodules graisseux forme une nappe de coloration foncée, brunâtre, assez homogène en apparence, surtout dans les régions où les territoires graisseux très nombreux et volumineux compriment et refoulent ce tissu comme s'il s'agissait d'un stroma véritable. Dans ce parenchyme, les lésions sont très variées suivant les points, mais elles se ramènent toutes à une altération capitale, la fragmentation des cellules hépatiques en blocs qui se tassent plus ou moins les uns contre les autres.

Dans les régions où le tissu est comprimé sous forme de travées entre les nodules graisseux, cette altération est portée au suprême degré. Depuis la zone limite du tissu graisseux d'un nodule jusqu'à la zone correspondante d'un nodule voisin, ou jusqu'à la paroi d'une des veines sus-hépatiques voisines, on ne voit qu'une stratification irrégulière de petits blocs polymorphes très granuleux, plongés dans une sorte d'atmosphère amorphe, à peine colorée en rose pâle ou tout à fait incolore, et qui même à un fort grossissement ne montre que des granulations très fines, les unes opaques, les autres très réfringentes. On n'y voit que rarement des vestiges de capillaires sanguins.

Quant aux blocs granuleux, ils sont très petits. La figure 6 (Pl. 3) les montre vus à un fort grossissement. C'est la zone de compression située entre un nodule graisseux et une veine sus-hépatique.

Dans l'intérieur de ces blocs, on trouve une masse de granulations opaques ou réfringentes, pâles ou très foncées ; souvent de très fines gouttelettes graisseuses ; parfois encore un fin noyau. Mais nous ne saurions affirmer que tous ces blocs soient des éléments cellulaires à protoplasma très délié, c'est-à-dire des éléments surtout nucléaires, tels qu'ils résulteraient,

[1] Ch. Sabourin. *Revue de Médecine*, 1884, n° 4.

par exemple, de la multiplication du noyau de la cellule hépatique et de la division du protoplasma de cette dernière.

En dehors des zones très comprimées par les nodules graisseux, par exemple à la limite de ces nodules, ou dans certaines régions qui présentent seulement des petits îlots vésiculo-adipeux, les altérations du parenchyme ne sont pas aussi avancées. La figure 5 (Pl. 3), dans le voisinage des vésicules adipeuses, et les figures 4 et 7 (Pl. 3) montrent cet état, qui est en somme l'altération la plus répandue, en dehors des zones de compression.

A un grossissement assez faible (*fig.* 4), on voit que la disposition trabéculaire est encore reconnaissable, mais les trabécules sont fragmentées, cassées. On voit que cette fragmentation augmente graduellement en allant vers les veines sus-hépatiques H H, où la fragmentation devient vraiment cellulaire après avoir été trabéculaire. La même figure montre l'évolution d'un petit nodule adipeux inséré sur un petit canal porte. Il semble que la graisse, en se développant excentriquement, chasse devant elle les blocs trabéculaires dont elle prend la place, et la zone de compression où ceux-ci sont plus tassés se voit très nettement. L'autre partie du même canal porte est au contraire entourée de parenchyme encore trabéculaire. Sur la même figure, de l'autre côté des veines sus-hépatiques H H, il y a un petit canal porte qui ne présente à sa périphérie aucune dégénérescence adipeuse.

Lorsqu'on examine à un fort grossissement les fragments trabéculaires qui entourent des canaux portes de cette espèce, on voit que les cellules hépatiques sont fortement altérées. La lésion en est d'ailleurs partout la même, autour des plus gros comme des plus petits segments porto-biliaires.

La figure 7 (Pl. 3), par exemple, montre dans son entier la coupe d'un fin canal porte (espace porte ou fissure) et son voisinage.

Les capillaires intertrabéculaires sont rarement distincts. La trame interposée aux cellules hépatiques forme un tissu transparent finement grenu séparant les cellules hépatiques et les blocs résultant de leur fragmentation. Çà et là il y a

quelques noyaux libres très reconnaissables, analogues à ceux qui criblent l'aire de l'espace porte.

Les cellules hépatiques les mieux conservées sont irrégulièrement bosselées, anguleuses, elles semblent formées par l'agglomération de parties très dissemblables ; noyaux multinucléolés, blocs refringents, granulations brillantes ou brunes, gouttelettes huileuses.

A un faible grossissement, tout cela se réunit par groupes, et l'aspect trabéculaire semble conservé. Mais en réalité c'est une dissociation complète non seulement des trabécules mais encore de leurs cellules constituantes.

Ces altérations parenchymateuses dans leur ensemble prennent un aspect tout spécial dans les régions à gros nodules vésiculo-graisseux, à cause du tassement qui résulte de la présence de ces derniers.

Aussi dans ces parties, l'ordination du tissu est-elle considérablement modifiée. On ne peut la traduire que par la formule suivante : Les nodules graisseux refoulent le parenchyme hépatique dégénéré contre les zones occupées par le réseau veineux sus-hépatique.

Mais l'ordination classique du tissu hépatique se retrouve dans les régions du foie où les nodules graisseux sont petits ou très clairsemés. Là on peut étudier presque isolée l'hépatite parenchymateuse, soustraite au voisinage de ces nodules. La reconstruction du lobule hépatique est facile sous les coupes, et un simple coup d'œil suffit pour voir que les altérations sont très variables suivant les points. C'est sous la capsule du foie que l'on trouve les parties du parenchyme les moins déformées.

Çà et là on voit des lobules hépatiques lésés comme celui que représente la figure 8 (Pl. 3). Le centre est occupé par une petite veinule sus-hépatique à lumière souvent oblitérée et à parois fibreuses très réfringentes. Autour d'elle, il y a une nappe de débris cellulaires entremêlés de noyaux libres et de gouttelettes graisseuses, formant en somme une zone centrale assez dense. En allant vers les ramifications porto-biliaires périphériques, l'élément trabéculaire reparait et chaque espace porte se trouve avoir son atmosphère de

cellules hépatiques pas trop désorganisées. Ces cellules plus ou moins fragmentées, comme il a été dit plus haut, sont par groupes séparés par des espaces représentant les capillaires sanguins. Mais ces espaces sont encombrés par des noyaux libres ou des cellules presque nucléaires, et des lamelles endothéliales à noyaux très gonflés. On y voit en outre des masses de débris grenus, opaques ou réfringents. Lorsqu'on suit l'altération de la périphérie du lobule vers son centre, on constate que ces produits endothéliaux intra-capillaires ne se différencient bientôt plus des autres produits de la fragmentation ou prolifération des cellules hépatiques, et que la nappe de corpuscules informes qui entoure la veine sus-hépatique résulte du tassement des éléments venant de ces deux sources différentes.

Sur d'autres lobules, aux lésions précédentes s'ajoute un élément congestif intense ou même hémorragique. Les blocs cellulaires sont plongés dans une nappe de globules sanguins, et le lobule prend une teinte verdâtre caractéristique.

En d'autres points, on voit des lobules hépatiques dont le centre n'est guère plus altéré que la périphérie. Mais partout les groupes de cellules sont séparés par des produits très abondants de prolifération intra-capillaire, tels que nous les avons indiqués plus haut.

En somme toutes ces lésions destructives, régressives ou inflammatoires des cellules hépatiques, combinées avec les altérations du réseau vasculaire intra-lobulaire, n'offrent aucune caractéristique. On les trouve dans les hépatites parenchymateuses aiguës ou subaiguës de diverse nature. Ce sont des produits d'inflammation dont la cause seule est spécifique.

3° *Altérations du système porto-biliaire.* — Tous les segments de ce système sont profondément altérés, et dans tous leurs éléments constituants. Petits ou gros, ils présentent tous les signes d'une inflammation aiguë ou subaiguë de la gaine conjonctive de Glisson. Tantôt c'est une infiltration énorme d'éléments jeunes allant parfois jusqu'à un vrai retour à l'état embryonnaire de tout ce qui compose l'appareil porto-biliaire; tantôt c'est un état d'organisation fibreuse anormale

donnant à la trame glissonienne l'apparence tendineuse; avec une rétraction manifeste de tout ce qu'elle contient.

Une foule de fines ramifications porto-biliaires dont la gaine est infiltrée d'éléments embryonnaires permettent à peine de reconstituer leur structure primitive.

Il en est sur lesquelles on trouve la veinule porte encore perméable et remplie de globules sanguins entremêlés de nombreuses lamelles endothéliales desquamées à noyaux volumineux. Sur d'autres, on ne trouve plus trace de ce vaisseau, dont la lumière a disparu, comblée probablement par l'organisation des produits endophlébitiques.

Les canalicules biliaires ne sont plus représentés que par un petit amas sans limites précises de cellules presque nucléaires. L'artériole a ses parois transformées en tissu embryonnaire et sa lumière ne se reconnaît plus. Les espaces inter-fasciculaires et les lacunes de la gaine de Glisson sont occupés par des cellules embryonnaires volumineuses, et par places il y a de véritables foyers d'infiltration embryonnaire.

Enfin toute l'aire de l'espace porte est criblée de très fines granulations réfringentes, comme on en voit dans les capillaires lobulaires.

Ces altérations à caractère d'acuité évidente sont beaucoup plus marquées sur les fins canalicules porto-biliaires. Les gros canaux ne les présentent que par places, et les lésions sont ici en apparence beaucoup moins aiguës.

Déjà sur certains petits canaux portes on voit l'inflammation revêtir des caractères de chronicité manifeste. D'une façon générale les lésions sont les mêmes que précédemment sur les organes contenus, mais la gaine de Glisson est moins riche en éléments embryonnaires ; ses faisceaux conjonctifs, épais, brillants, ne sont séparés que par de fins liserés où çà et là existent quelques fins noyaux.

Les parois de la veinule porte sont denses et manifestement rétractées ; quant au canalicule biliaire, il est toujours représenté par un amas ou une traînée de cellules rondes sans aucune disposition régulière, mais ce qui fut la paroi du canalicule est plus dense et moins infiltré de noyaux (*fig.* 9, Pl. 3).

Sur les canaux portes de plus gros calibre, les lésions les plus manifestes sont celles des canaux biliaires.

Partout dans le foie, leur paroi est épaissie, et leur lumière à peu près oblitérée par des bouchons denses de cellules épithéliales desquamées et profondément altérées. Car elles ne sont plus cylindriques ou cubiques, mais bien arrondies, irrégulières et tassées sans ordre. De sorte que tous les canaux biliaires sont en général marqués par une tache brune sur les coupes transversales, et par une traînée noirâtre, homogène, sur les coupes parallèles à leur axe. Il y a donc là une angiocholite interne et pariétale des plus intenses.

Les grosses artères ne paraissent point altérées dans leurs parois. Mais leur lumière est occupée fréquemment par des lamelles nombreuses de desquamation endothéliale.

Dans les veines portes, l'altération des tuniques internes est manifeste.

Outre que le sang y contient des lamelles endothéliales à gros noyaux, on voit la couche interne de la veine en état de de prolifération cellulaire non douteuse.

Le caractère de chronicité ou de subacuité des lésions précédentes est donné par l'état de la gaine de Glisson. Dans les gros canaux celle-ci est rétractée, et ses faisceaux conjonctifs, épais et nacrés, contribuent à donner à la coupe de ces canaux un aspect tout à fait particulier.

4° *État des veines sus-hépatiques.* — Leur altération est certainement l'une des plus importantes de celles que présente le foie.

Toutes sans exception ont des parois très denses, comme formées de faisceaux nacrés ou tendineux, ce qui fait que sur les coupes elles attirent immédiatement l'attention, et que les plus petites paraissent comme des points brillants au milieu du parenchyme dégénéré.

Nous n'exagérons point en disant que sur une coupe la moitié des veines sus-hépatiques de petit calibre sont absolument oblitérées. Les figures 12, 13 et 14 (Pl. 3) montrent cet état. Vues en coupe transversale, ce sont des anneaux nettement tranchés composés de faisceaux homogènes, comme ten-

dineux ; la lumière est occupée par un tissu jeune fibrillo-cellulaire, d'autres fois très dense.

Vues coupées en long, ce sont deux faisceaux fibreux parallèles, séparés par le même tissu fibrillaire plus ou moins chargé de cellules embryonnaires (*fig.* 15, Pl. 3).

Ces oblitérations ne se voient pas que sur les petites veinules, mais elles y sont beaucoup plus répandues. Des veines d'ordre supérieur sont aussi parfois oblitérées de la même façon.

Il s'agit très évidemment d'une phlébite oblitérante très répandue sur ce système vasculaire. Ces foyers d'oblitération ne semblent pas occuper chacun une grande étendue, mais paraissent plutôt être disséminés à l'état nodulaire.

Il est très fréquent de voir la coupe transversale d'une veine d'un certain calibre à lumière parfaitement libre, de laquelle partent des veines d'ordre inférieur absolument oblitérées.

Il semble même qu'à ce niveau les confluents veineux encore perméables au sang sont dilatés outre mesure.

Oblitérées ou non, les veines sus-hépatiques ont des parois très denses, d'épaisseur irrégulière sur une même veine. On dirait qu'il s'y fait des rétractions irrégulières, de telle sorte que certains vaisseaux volumineux coupés en long ont une apparence moniliforme bien remarquable.

Pour terminer cette description anatomo-pathologique, disons que nulle part, pas plus autour du système porto-biliaire que du système veineux sus-hépatique, il n'existe le moindre vestige de cirrhose.

III

Comme nous l'avons dit dans notre préambule, nous ne rechercherons pas ici à élucider la pathogénie de ces lésions remarquables, et la question de savoir si toutes ces altérations doivent rentrer dans le cadre des processus aigus, subaigus ou plus ou moins chroniques du foie, ou s'il y a mélange de tout cela dans le fait qui nous occupe. Nous n'envisageons que

la lésion faite, et cela surtout au point de vue de la systématisation anatomo-pathologique dans le foie.

Macroscopiquement nous avions un foie très granuleux mais sans induration. Histologiquement nous trouvons une lésion fondamentale, l'hépatite dégénérative, sans trace de cirrhose, hépatite qui a rendu le parenchyme mou, flasque, comme dans les foies d'atrophie rouge ou jaune des ictères graves ; et sur ce fond d'altération généralisée à tout l'organe, nous voyons des masses graisseuses isolées ou agglomérées, à tous les degrés d'évolution, depuis les nodules seulement visibles au micrococoscope jusqu'aux tumeurs véritables qui faisaient saillie à la surface du foie. Nous avons vu que les tubercules eux-mêmes ne jouaient presque aucun rôle dans l'état granuleux de cet organe. Ce sont donc ces nodules graisseux qui, de consistance plus ferme, faisaient hernie à travers le parenchyme hépatique, moins résistant et se laissant refouler à leur périphérie.

Quelle est la signification de ces nodules vésiculo-graisseux? Dans un travail antérieur[1], nous avons décrit une variété de stéatose hépatique sous le nom d'*Évolution nodulaire graisseuse*. Dans cette lésion curieuse par sa marche, la transformation vésiculo-adipeuse des cellules hépatiques débute autour du système porto-biliaire, d'où elle s'étend en rayonnant. Comme le tissu graisseux tient plus de place que le reste du parenchyme, les territoires de vésicules adipeuses refoulent ce dernier vers les veines sus-hépatiques ; et comme dans ces cas la lésion est absolument généralisée, il en résulte qu'à une certaine phase de l'évolution les coupes du foie présentent des îlots vésiculo-graisseux ayant tous pour centre un segment quelconque du système porto-biliaire, et séparés les uns des autres par des sortes de travées qui renferment tout le tissu hépatique non encore stéatosé, mais tassé par compression, travées qui à leurs points d'intersection contiennent toutes les veines sus-hépatiques.

Faisant à cet ordre de faits pathologiques l'application de

[1] Ch. Sabourin. L'évolution nodulaire graisseuse et la glande biliaire. *Revue de Medecine*, 1883.



notre théorie de la structure normale du foie de l'homme, nous disions que l'évolution nodulaire graisseuse était la transformation vésiculo-adipeuse du lobule biliaire, commençant à son centre (système porto-biliaire) et rayonnant vers sa périphérie (réseau veineux sus-hépatique).

Or, dans le cas d'hépatite parenchymateuse qui nous occupe, la lésion dégénérative graisseuse est identiquement la même que dans le cas précédent.

C'est aussi autour du système porto-biliaire qu'elle commence, et c'est de là qu'elle rayonne vers les veines sus-hépatiques; c'est vers le réseau de ces dernières qu'elle refoule le reste du tissu hépatique. Mais ici, d'une part l'évolution nodulaire graisseuse n'est que partielle, c'est un accident plus ou moins répandu, plus ou moins accentué, et d'autre part le tissu interposé n'est plus le tissu hépatique résistant du foie plus ou moins normal, mais bien un parenchyme ramolli, dépressible, et se tassant facilement.

De sorte que la consistance plus grande des territoires graisseux empêche ceux-ci de s'affaisser comme le parenchyme ramolli. D'où cette apparence de foie granuleux sans cirrhose dont on peut donner ainsi la définition anatomique : *Atrophie rouge du foie avec hernie à travers le parenchyme ramolli de certains lobules biliaires en évolution nodulaire graisseuse.*

Cette observation nous montre une combinaison des plus curieuses de deux éléments anatomo-pathologiques, dont l'un du moins nous est bien connu, l'*Évolution nodulaire graisseuse.* Nous l'avions étudiée lésion principale, généralisée, dans certains foies gras. Nous retrouvons ici cet élément anatomo-pathologique avec ses caractères habituels, mais relégué au rang d'accessoire, d'accident.

Il en est de même pour beaucoup d'autres éléments anatomo-pathologiques systématiques. Ici, lésion principale; là, lésion accessoire dans un foie donné, mais essentiellement elle-même.

Une fois connus dans leur essence, on retrouve ces processus élémentaires dans des affections hépatiques complexes qu'ils doivent servir à définir.

La ressemblance de la lésion d'ensemble qui nous occupe, au point de vue topographique, et pour ce qui est de l'aspect macroscopique du foie, est frappante avec une autre lésion systématique, nous voulons parler de l'*hépatite nodulaire*, ou mieux l'*hyperplasie nodulaire*, que nous avons étudiée récemment (*loc. cit.*) sous le rapport de la topographie histologique.

Les foies qui portent ce dernier élément anatomo-pathologique sans accompagnement de cirrhose sont aussi des foies granuleux. Ils sont granuleux parce que les nodules et parfois les vraies tumeurs formées de trabécules hypertrophiées tendent à faire hernie au milieu du reste du parenchyme qu'ils compriment.

Mais ici les trabécules sont encore faites de cellules hépatiques et non pas de vésicules graisseuses. A cela près, si l'on veut comparer les figures d'ensemble de nos planches avec les croquis de notre mémoire sur l'*hyperplasie nodulaire*, on peut voir que les deux lésions sont schématiquement superposables.

EXPLICATION DES PLANCHES II ET III.

PLANCHE II.

Fig. 1.

Coupe d'ensemble vue à un faible grossissement.

H, H. Veines sus-hépatiques.

P, P. Canaux et espaces portes.

T. Nodules tuberculeux.

N. Une des tumeurs les plus volumineuses, composée de 5 lobes sur la coupe. Entre ces lobes, on voit le parenchyme hépatique comprimé.

La coupe est criblée de nodules graisseux de volume variable.

Fig. 2.

Coupe d'ensemble sur une autre région où les nodules graisseux sont moins avancés en évolution.

Fig. 3.

Coupe d'un canal porto-biliaire montrant l'oblitération des canalicules biliaires. De sa périphérie, on voit naître des nodules graisseux.

Fig. 4.

Deux canaux portes de petit volume. L'un est encore entouré de parenchyme hépatique non graisseux ; l'autre plonge par son extrémité dans un nodule graisseux en évolution, dont la périphérie est marquée par une zone de tassement des cellules hépatiques.

PLANCHE III.

Fig. 5.

Coupe d'un petit nodule à un fort grossissement. Au centre de la masse graisseuse est une fine ramification porto-biliaire dont tous les éléments sont presque revenus à l'état embryonnaire. Le nodule, formé de vésicules adipeuses, est plongé dans un parenchyme dégénéré, se tassant en une zone plus dense à la limite de ces vésicules. A l'une des extrémités du canalicule porto-biliaire, on voit une région où les cellules hépatiques, fragmentées en bloc, sont encore ordinées en sortes de trabécules.

Fig. 6.

La zone de compression du parenchyme sur les bords d'un nodule semblable au précédent. D'un côté H, une veinule sus-hépatique dont la lumière est oblitérée par un tissu jeune fibrillo-cellulaire. De l'autre N, les vésicules adipeuses du nodule (Vérick, 3/6).

Fig. 7.

État des cellules hépatiques non vésiculo-graisseuses sur les bords d'un petit canalicule porto-biliaire.

Fig. 8.

État des lobules hépatiques dans certaines régions où l'évolution nodulaire fait défaut.

Au centre une veine centrale oblitérée au milieu d'une zone de fragments cellulaires. A la périphérie les espaces portes avec leur zone de trabécules hépatiques encore reconnaissables. Sur deux de ces espaces, on voit naître un petit nodule vésiculo-graisseux.

Fig. 9.

Coupe d'un petit canalicule porto-biliaire dont la gaine de Glisson tend à l'organisation fibreuse.

Fig. 10 et 11.

Coupes de deux petits canalicules porto-biliaires dont la gaine de Glisson est infiltrée d'éléments embryonnaires.

Fig. 12, 13 et 14.

État des veines sus-hépatiques.

Fig. 15.

Coupe d'une veine sus-hépatique oblitérée dans une partie de son trajet, montrant la différence de structure et d'aspect des parois dans la partie perméable et dans la partie oblitérée.

IV

RECHERCHES SUR LES CARACTERES ANATOMIQUES DU XANTHÉLASMA,

Par **F. BALZER**, médecin des hôpitaux, chef du laboratoire de l'hôpital Saint-Louis

---

Dans une communication faite à l'Académie de médecine, en 1882[1], nous établissions qu'à côté des altérations graisseuses des cellules du xanthome, bien étudiées par M. Chambard dans diverses publications, il existe des granulations qui ne peuvent être considérées comme formées par de la graisse. Nous avions essayé sans résultat de les dissoudre dans l'éther ou l'alcool, même après avoir fait préalablement séjourner les coupes dans l'acide acétique ou dans la solution de potasse à 40 0/0. Nous avions employé l'éther chauffé au bain-marie, les essences de térébenthine et de girofle pendant plusieurs heures. La graisse en granulations ou en cristaux et la graisse libre se dissolvaient, mais les granulations contenues dans le protoplasma des cellules ne subissaient aucune modification. Nous avions vu de même l'acide osmique colorant en noir la graisse dans ces divers états, tandis que les autres granulations restaient incolores. Nous

Les dessins qui devaient accompagner ce travail paraîtront dans le prochain numéro des *Archives*.

[1] Balzer, Recherches sur la dégénérescence granulo-graisseuse des tissus dans les maladies infectieuses. Parasitisme du xanthélasma et de l'ictere grave (*Revue mens. de méd.*, 1882).

pouvions donc légitimement conclure que ces granulations n'étaient pas constituées par de la graisse.

Mais en recherchant quelle pouvait être leur nature, nous avions cru pouvoir admettre qu'elles n'étaient autre chose que des microbes. Nous nous basions, d'une part, sur leurs réactions micro-chimiques, et notamment sur leur coloration par l'acide picrique et par le violet de méthylaniline ; d'autre part, sur l'opinion qui semblait prévaloir à ce moment et qui tendait à faire ranger le xanthélasma dans les maladies infectieuses.

Nous décrivions donc dans les cellules « des micrococci arrondis ou un peu allongés, très nombreux, avec de minces bâtonnets en petit nombre ordinairement, occupant principalement le protoplasma des cellules. » *Les bâtonnets*, disions-nous, *se voient fréquemment en séries, placés bout à bout, formant des traits rectilignes ou anguleux*. Cette disposition s'observe assez souvent à la périphérie des cellules *et surtout dans les espaces du tissu conjonctif*. Nous n'aurions rien à changer à cette description aujourd'hui, si ce n'est le mot de microbes. Mais cette manière de voir qui expliquait d'une manière rationnelle le processus local et la marche générale du xanthélasma fut bientôt combattue par plusieurs observateurs, et tout d'abord par MM. de Vincentiis[1] et Chambard[2]..

M. de Vincentiis débarrasse de la graisse, et traite ses coupes par le violet de méthyle, par l'essence et le baume ; n'obtenant pas de résultat par cette technique, il admet la nature graisseuse du contenu des cellules. De plus, il se fonde sur ce caractère important pour déterminer le classement du xanthélasma. Il le considère comme une tumeur dont la caractéristique est la cellule graisseuse xanthélasmique se développant au milieu du tissu conjonctif fibrillaire hyperplasié : il donne à cette tumeur le nom d'endothéliome adipeux.

[1] Endotelioma adiposo, richerche cliniche ed anatomiche ne lo xanthelasma *Privista clinica*, n° 7, 1883).

[2] Myome xanthomateux développé dans un molluscum (*Annales de Derm. et de Syph.*, 1883).

M. Chambard a publié en 1883[1] un fait négatif dans les *Annales de Dermatologie*. Après avoir employé la méthode de décoloration suivant le procédé de M. Malassez, il ne put parvenir à démontrer la présence des microbes, Dans une revue récente[2], il consacre quelques pages à une réfutation de la doctrine microbienne du xanthélasma, telle que nous l'avions conçue. Mais, malgré cette critique empreinte d'une sympathie dont nous le remercions vivement, M. Chambard ne conclut pas à la négation absolue des parasites dans le xanthélasma, il réclame une démonstration plus complète du parasitisme et du rôle qu'il peut jouer.

En Allemagne, M. Korach[3], après avoir, comme nous, traité ses préparations par l'alcool, l'éther, les acides et les alcalis, remarque que des granulations persistent après ces manipulations. Ces granulations, *rangées souvent en séries, s'observent souvent dans le tissu conjonctif où elles sont libres, et surtout autour des poils et des glandes*. Pour lui, ces granulations ne sont pas certainement de nature graisseuse; elles sont peut-être pigmentaires, peut-être d'origine biliaire; peut-être, suivant notre opinion, qu'il rapporte sans la combattre, s'agit-il de micrococci.

Enfin, M. Hanot[4], ayant eu tout récemment l'occasion d'observer un cas de xanthélasma, n'a pu s'assurer de la présence des parasites en employant les diverses méthodes de coloration actuellement en usage.

Nous avons du reprendre l'étude du xanthélasma à propos du cas que nous allons rapporter. Nous avions d'abord tenté de reconnaître la présence des microbes en variant les procédés de décoloration. Mais nous n'avions pas été convaincus de leur absence, à cause du petit nombre de cellules xanthélasmiques que nous rencontrions dans ce cas. Quoi qu'il en soit, l'intérêt qu'il présentait nous avait échappéet c'est un

[1] *Loc. cit.*
[2] Chambard, La structure et la signification histologique du xanthélasma (*Ann de Derm. et de Syph.*, n° 2, 1884).
[3] Korach, Ueber xanthelasma universale (*Deutsches Arch. für Klin. med* 1882).
[4] *Bulletin de la Société de biologie*, avril 1884.

peu sous l'influence des publications récentes que nous avons repris une étude dont nous avons communiqué les premiers résultats à la Société anatomique (9 mai 1884).

Mais avant d'entrer dans le détail de ces recherches, nous rapporterons d'abord l'observation clinique qui a été recueillie par notre excellent interne et ami M. Ménétrier.

Obs. — Guillemin, maçon, âgé de 49 ans, entre le 26 octobre 1882 à l'hôpital Saint-Louis, au numéro 39 du service des Baraques, atteint d'une phtisie pulmonaire au 3e degré. D'après ses renseignements, sa mère aurait succombé aussi à une affection pulmonaire chronique. Il aurait eu la fièvre intermittente pendant son service militaire. Depuis cette époque il s'était toujours bien porté et n'a commencé à tousser qu'au mois d'avril 1881. *Il affirme tout particulièrement n'avoir jamais eu la jaunisse.*

Depuis un an il a eu plusieurs hémoptysies de peu d'importance et s'est affaibli progressivement, au point que depuis 7 mois il a dû interrompre son travail. Son état s'est trouvé seulement un peu amélioré après un court séjour dans le service de M. C. Paul. Il se plaint depuis plusieurs mois de maux de tête qui surviennent le matin et cessent dans la journée. Le sulfate de quinine et le salycilate de soude, administrés successivement, le soulagèrent beaucoup. Puis il fut pris au mois de novembre de frissons violents, survenant irrégulièrement plusieurs fois par semaine avec élévation de température jusqu'à 39°,5. L'examen de la poitrine faisait reconnaître une excavation assez considérable au sommet droit, avec souffle et gargouillements; au sommet gauche, gros râles sous-crépitants, et râles muqueux disséminés dans toute la poitrine, mais prédominant à droite.

Rien au cœur.

Inappétence absolue. Diarrhée persistante.

Sur toute la surface du corps le malade présente d'abondantes plaques de xanthélasma qu'il dit avoir toujours observées depuis son enfance. Il prétend même qu'elles ont été plus marquées dans le jeune âge que présentement. Ce sont des plaques de xanthélasma planum, d'un jaune pâle, visibles surtout lorsqu'on presse un peu la peau. Elles sont très irrégulièrement distribuées et d'étendue très variable, depuis moins d'un millimètre carré jusqu'à plus d'un centimètre carré environ. Elles sont surtout nombreuses sur la peau du ventre, autour de l'ombilic, où elles font un léger relief. Il y en a moins sur la poitrine et sur la face postérieure du tronc, où elles manquent à peu près complètement. On les trouve en très grand nombre au cou, surtout à sa partie postérieure; elles suivent les plis de la peau, qu'elles accentuent en formant des bourrelets, et leur plus grand diamètre est parallèle à ces plis. La face du malade est jaune, mais il n'y a pas d'ictère

réel appréciable aux conjonctives ou dans les urines. Sur les membres, les plaques jaunes sont surtout abondantes au niveau des plis de flexion, dans le creux axillaire, au pli du coude, moins au pli de l'aine et au creux poplité. Elles font à peu près complètement défaut dans les autres régions.

Atteint d'une diarrhée incoercible qui résiste à tous les remèdes employés, le malade s'affaiblit et se cachectise rapidement. Les membres inférieurs et la paroi abdominale sont envahis par l'œdème ; il succombe le 29 novembre, à 8 heures du soir.

Autopsie. — Poumons farcis de tubercules et de masses fibro-caséeuses ; adhérences nombreuses et épaisses ; cavernes anfractueuses aux deux sommets.

Le foie est volumineux, d'une couleur d'un jaune d'ocre un peu spéciale. Pourtant l'examen microscopique, pratiqué ultérieurement, a montré qu'il s'agissait simplement d'un foie gras, sans autres lésions particulières.

Les reins sont un peu sclérosés. Rate normale.

Les altérations les plus intéressantes s'observent du côté *du cœur*. L'oreillette droite offre à sa face interne une coloration blanc jaunâtre dans presque toute son étendue, sans épaississement bien appréciable de l'endocarde. Cette coloration est visible surtout sur les colonnes charnues et principalement sur les plus saillantes ; elle manque sur les parties postérieures de ces colonnes et dans l'auricule. Cette coloration est un peu comparable à celle des plaques de sclérose de l'endocarde, mais pourtant la surface de la membrane est peut-être d'un aspect plus mat, plus opaque que dans la sclérose. Elle se voit aussi du côté de la surface péricardique, mais avec moins de netteté. La lésion ne s'accompagne pas de rétraction de l'endocarde, sauf dans les ventricules droit et gauche, où il existe plusieurs plaques d'étendue variable, disséminées sur les piliers et sur les colonnes charnues des parois antérieure et postérieure.

Tous les organes ont été l'objet d'une analyse histologique complète, mais nous rapporterons seulement avec détails les lésions de la peau et du cœur. En effet, le foie, dans lequel nous nous attendions à rencontrer des lésions spéciales, ne présentait que les altérations du foie gras des phtisiques, avec un peu d'épaississement scléreux des travées conjonctives. Les reins présentaient les lésions de la néphrite interstitielle : glomérules fibreux, travées conjonctives épaisses, dégénérescence colloïde des épithéliums, etc... Poumons : lésions de la tuberculose chronique avec sclérose pleuro-pulmonaire, granulations disséminées dans le parenchyme scléreux ; nous signa-

lerons seulement les altérations du tissu élastique des parois alvéolaires, fendillement, segmentation, réduction en petits fragments, altérations fréquentes, comme on le sait, dans les inflammations chroniques du poumon, comparables dans une certaine mesure à celles que nous allons décrire maintenant dans la peau et dans le cœur.

Plaques xanthélasmiques de la peau et du cœur. Technique. —Après durcissement dans l'alcool absolu, les coupes ont été traitées par diverses méthodes : 1° coloration au picro-carminate d'ammoniaque et conservation dans la glycérine ; 2° coloration avec l'éosine dissoute dans l'alcool et montage dans la solution de potasse à 10 0/0 ou à 40 0/0 [1] ; 3° d'autres coupes, après avoir été mises d'abord dans la solution de potasse, ont été traitées par le bleu de méthylène ou par le picro-carminate d'ammoniaque et montées dans la glycérine, etc., etc... Lorsqu'il y avait de la graisse en quantité suffisante pour gêner l'examen, certaines coupes, avant d'être colorées, étaient traitées d'abord par l'éther, l'essence de girofle et l'alcool absolu.

Ce sont les coupes traitées par l'éosine et par la solution aqueuse de potasse à 40 0/0 qui nous ont donné les meilleurs résultats au point de vue de la démonstration. Mais il est indispensable de recourir aussi aux autres méthodes et d'avoir plusieurs séries de préparations. Les coupes doivent être colorées immédiatement après avoir été faites pour montrer les lésions dans leur ensemble ; d'autres ne sont montées qu'après avoir subi l'action de l'éther et de l'essence destinés à faire disparaître la graisse. Nous traitons de même certaines coupes par la solution de potasse à 10 0/0, de manière à faire fondre tous les éléments, sauf les éléments élastiques [2].

Avec un faible grossissement, on voit que les plaques de xanthélasma sont très nombreuses sur une même coupe. Elles

[1] Pour la recherche des microbes, nous avons employé la méthode de Gram : Violet de Bâle avec la solution d'Erhlich, solution aqueuse d'iode iodurée, alcool absolu, essence, baume.

[2] C'est à l'aide de ce procédé que nous avons étudié, il y a deux ans, les appareils élastiques de la peau (*Arch. de Phys.*, 1882).

sont en général situées immédiatement au-dessous des papilles et séparées de l'épiderme par une couche de tissu normal d'épaisseur variable. Leurs dimensions, dans les différents sens, sont très variables, quelques-unes occupent toute la longueur de la coupe, d'autres s'étendent davantage en profondeur; quelques-unes sont presque linéaires; d'autres forment des noyaux presque arrondis. D'une manière générale, la lésion semble se faire surtout dans les parties moyenne et profonde du derme, au niveau des réseaux vasculaires superficiels et profonds. Ce grossissement montre en outre d'une manière très nette que ces plaques sont formées d'abord par du tissu fibreux que le carmin colore en rose, et par une matière que l'acide picrique colore ordinairement en jaune verdâtre.

Avec un fort grossissement, on voit que cette matière n'est autre chose que du tissu élastique offrant des altérations remarquables. Le tissu conjonctif, comme nous l'avons dit, est épaissi et forme des trousseaux épais qui cloisonnent irrégulièrement les plaques de xanthélasma et limitent ainsi des espaces que remplit le tissu élastique altéré. Il y a parfois une esquisse de lobulisation, mais irrégulière et incomplète. Le tissu élastique qu'enveloppent ces trabécules est hypertrophié: ses fibres ont pris souvent un développement double ou triple de ce qu'il est normalement. Y a-t-il eu même hyperplasie et multiplication des fibres, c'est ce qu'il est très difficile d'apprécier? Nous ne le croyons pas et nous pensons que les fibres élastiques paraissent plus nombreuses à cause de leur désagrégation et de leur rétraction. En effet, les fibres ainsi hypertrophiées se fendent et se segmentent transversalement; quelquefois leurs fragments se désagrégent et se disjoignent, de sorte que l'on croirait voir des amas de cristaux irréguliers; quelquefois les fragments restent en contact bout à bout, donnant l'apparence de tubes de mycelium articulés. C'est surtout sur les préparations à l'éosine et à la potasse qu'il est facile de constater et de suivre l'altération des fibres élastiques. Elles commencent par se tuméfier, puis elles se fendillent transversalement sans se segmenter; la fibre se tuméfie entre chaque trait de

fente, de manière à devenir bourgeonnante et moniliforme; plus tard, lorsque la segmentation est encore plus avancée, on croirait avoir sous les yeux des chapelets de spores déformées par pression réciproque. Enfin, lorsque les fragments sont détachés, ils restent ordinairement voisins les uns des autres et conservent la direction des fibres élastiques. Très souvent ces amas de petits fragments se trouvent en continuité avec des fibres saines auxquelles ils semblent appendus en forme de choux-fleurs. Le volume et la forme de ces petits fragments sont très variables; on trouve toutes les variétés, depuis les segments semblables à des cristaux plus ou moins gros jusqu'aux petits *grains élastiques*. On voit plus rarement le fendillement se faire dans le sens de la direction des fibres. Celles-ci ne sont pas seulement altérées dans leur forme et dans leur texture, leur composition histo-chimique semble aussi être modifiée plus ou moins profondément. Elles se colorent moins bien par l'acide picrique; l'éosine et la potasse leur donnent une nuance rouge violet plus foncée qu'aux fibres normales; parfois au contraire elles résistent aux matières colorantes, même à l'éosine; elles restent ternes et pâles, et il serait difficile de ne pas les prendre pour des cristaux, si l'on ne voyait leur continuation avec les fibres saines. Cette résistance aux matières colorantes s'observe aussi avec le bleu de méthylène, et nous y insistons d'une manière particulière, car elle nous fait comprendre les difficultés de l'observation, lorsque la matière élastique est totalement réduite en petits grains qui ne diffèrent plus des granulations de diverses origines, protoplasmiques ou autres.

En résumé, les masses xanthélasmiques situées entre les trabécules conjonctifs sont donc uniquement constituées ici par de la matière élastique provenant des fibres élastiques qui, après s'être hypertrophiées, se sont fendillées, segmentées, de manière à revenir à l'état de fragments. Il y a très peu de graisse et peu de cellules xanthélasmiques. Sur certaines coupes cette régression est tellement avancée qu'on ne trouve plus la direction des fibres élastiques et qu'on ne voit plus que des masses presque compactes de grains irréguliers et opaques. Le processus est partout le même, aussi bien pour

les petites plaques disséminées dans le derme que pour les larges plaques superficielles et profondes. Il est le même dans les parois vasculaires; nous l'avons retrouvé jusque dans les appareils élastiques les plus délicats de la peau, autour des glandes sudoripares.

Nous n'avons pas fait mention dans cet examen des cellules xanthélasmiques. C'est qu'en effet nous n'avons pu en observer qu'un très petit nombre. A ce point de vue, comme on le sait, le xanthélasma offre de nombreuses variétés, et ces cellules xanthélasmiques manquent souvent dans beaucoup de points, même sur les coupes de xanthélasma tubéreux. Peut-être faut-il expliquer cette particularité par la lenteur remarquable du processus dans ce cas, ou par son ancienneté. Du reste, les grains élastiques n'étaient pas suffisamment désagrégés et les fibres conservaient à peu près encore leur continuité malgré leurs altérations. Nous reviendrons plus loin sur ces particularités à l'occasion de l'examen du cœur. Quoi qu'il en soit, nous pouvons dès à présent faire remarquer que la cellule dite xanthélasmique ne doit pas être considérée comme la caractéristique du xanthélasma. Il y a ordinairement multiplication des cellules entre les faisceaux fibreux, mais ces cellules ne se chargent pas toujours de ces granulations jaune d'or que montre l'acide picrique et qui donnent un aspect particulier aux cellules xanthélasmiques.

Nous aurons peu à insister sur les altérations du cœur, car elles reproduisent à peu près exactement celles que nous venons de décrire dans la peau. Mêmes altérations des fibres élastiques, hypertrophie, segmentation, réduction en grains, résistance aux matières colorantes, etc., etc., Elles siègent dans l'endocarde, dans ses couches profondes, dans le voisinage des fibres musculaires, dont elles sont séparées le plus souvent par une fine bande de tissu conjonctif. Cette localisation nous a paru à peu près constante dans tous les points examinés, paroi du ventricule gauche, piliers, paroi de l'oreillette. La disposition en plaques disséminées s'observe moins ici que pour la peau; presque partout les altérations présentent une continuité remarquable et s'observent dans une grande étendue. Ces lames xanthélasmiques sont d'une épais-

seur extrêmement variable, tantôt presque linéaires, tantôt doublant presque l'épaisseur de l'endocarde. On les voit plus rarement dans la couche superficielle de cette membrane, mais souvent on les trouve dans l'épaisseur même du myocarde, dans la trame conjonctivo-élastique qui enveloppe les faisceaux musculaires, ou même dans l'épaisseur de ces faisceaux. Partout elles s'accompagnent d'un certain degré de sclérose, parfois même très accentuée, soit dans l'endocarde, soit dans le myocarde, dont elle dissocie les faisceaux musculaires. Cette sclérose paraît se produire avec une lenteur extrême; on voit très peu d'îlots de cellules embryonnaires. Nous avons peu vu de cellules xanthélasmiques dans l'endocarde, où il est d'ailleurs difficile de les apercevoir; mais nous les avons vues assez nombreuses dans le myocarde, dans les espaces conjonctifs interfasciculaires; les espaces renferment aussi un grand nombre de fibres élastiques moniliformes et des grains élastiques libres que l'on voit en connexion avec les cellules xanthélasmiques situées le plus souvent dans le voisinage des vaisseaux du myocarde. Les altérations des vaisseaux nous ont paru pourtant moins accusées que dans d'autres cas. Les filets nerveux sectionnés sur les coupes nous ont paru normaux; il en est de même d'ailleurs pour les fibres musculaires.

Il s'agit donc, comme on le voit, d'un cas absolument typique, et l'examen du cœur venait compléter les lacunes qui nous étaient apparues dans celui de la peau. Dans celle-ci nous trouvons des altérations du tissu conjonctif et du tissu élastique presque exclusivement : il n'y a presque pas de graisse et nous n'avions pas besoin de traiter nos coupes par l'éther. Dans le cœur nous trouvons les mêmes altérations du tissu élastique et de plus des cellules xanthélasmiques. Celles-ci présentent l'apparence qui a été décrite par M. Chambard, membrane d'enveloppe plus ou moins nette, protoplasma granuleux et noyau. Les granulations de protoplasma étaient nettement colorées en jaune par l'acide picrique ou présentaient quelquefois les réactions indécises que nous observions sur les fibres élastiques dégénérées ou réduites en grains. Nous pensâmes qu'elles étaient *constituées par ces grains englobés*

par le protoplasma des cellules conjonctives. Nous apercevions, en effet, dans ce protoplasma non seulement des granulations, mais de véritables grains, de forme irrégulière, et même des fragments allongés de fibres élastiques. Ces fragments se voient avec une grande netteté sur les cellules dissociées par le rasoir. Nous pouvons suivre ici toutes les phases du phénomène : la destruction des fibres élastiques, leur réduction en grains et en fragments qui sont englobés par les cellules et qui très probablement continuent à se segmenter après cette absorption. Le petit nombre et les altérations relativement récentes des cellules xanthélasmiques du myocarde permettent de suivre cette évolution avec la plus grande facilité.

On la suit moins bien sur les coupes traitées par l'éosine et la potasse, qui offrent l'inconvénient de détruire la substance protoplasmique des cellules. Mais celles-ci se reconnaissent cependant au groupement des grains élastiques qui conservent leur forme.

En résumé, l'examen de ce cas nous paraît offrir un intérêt très grand, en raison des caractères absolument typiques et constants qu'il présente. Nous aurions pu dans ce travail nous en tenir à son étude, car notre conviction était désormais établie. Pour nous, les granulations contenues dans les cellules xanthélasmiques, et que nous avions prises pour des microbes dans notre premier travail, doivent être considérées comme étant des grains élastiques, résultant de la régression des fibres élastiques du tissu et englobés par le protoplasma des cellules du tissu conjonctif, comme le sont les corps pulvérulents introduits dans ce tissu. Ainsi se trouve constitué cet état si singulier des cellules du tissu conjonctif, qui nous a induit en erreur en nous faisant croire à la présence des microbes.

Pour confirmer ces constatations, nous avons repris l'étude du cas de Brachet et Monnard[1], si remarquable par l'abondance des cellules xanthélasmiques.

Nous avons repris d'anciennes coupes colorées par diverses

[1] Brachet et Monnard, Observation d'un cas de xanthome en tumeur (*Annales de Dermatologie*, p. 658, 1881).



méthodes; nous en avons traité quelques-unes par le picro-carminate, puis, suivant la méthode de M. Ranvier, par la glycérine additionnée d'acide formique et d'acide picrique, d'autres par l'éosine et la potasse. Nous ne revenons pas sur l'examen histologique de ce cas, qui a été donné avec détail dans les *Annales de Dermatologie*. En revoyant les coupes, nous avons pu nous convaincre de la justesse de notre interprétation. Nous remarquons, en effet : 1° l'absence complète, ou à peu près, de fibres élastiques dans les groupes des cellules xanthélasmiques qui dissocient le tissu conjonctif; on en trouve quelques-unes à leur périphérie, mais souvent ces fibres sont déjà en voie de segmentation en grains; 2° la réaction toujours positive de ces grains en présence de l'acide picrique et de l'éosine, qu'ils soient libres ou contenus dans les cellules. Cette réaction offre les variations dont nous avons parlé à propos du cas précédent, c'est-à-dire que les matières colorantes semblent agir moins énergiquement à mesure que la réduction en grains se complète; 3° les altérations progressives des fibres élastiques dans les points où il n'existe pas de cellules xanthélasmiques, et où nous les voyons se déformant, devenant moniliformes, et enfin se réduisant en grains; 4° la continuité fréquemment constatée des fibres ainsi altérées avec les cellules xanthélasmiques et la présence, dans ces dernières, de fragments reconnaissables.

Grâce à l'obligeance de M. Hanot, nous avons pu contrôler une fois de plus nos recherches. Il a observé un cas de xanthélasma récemment développé chez une jeune fille[1] ictérique. Sur les coupes colorées au picro-carminate, on voit que la formation de dépôts de granulations graisseuses intra-cellulaires et extra-cellulaires est de beaucoup la lésion dominante. Sur quelques coupes que nous avons traitées par l'éosine et la potasse à 40 0/0, on voit que les fibres élastiques ont disparu dans les points où la dégénérescence paraît le plus avancée. Sur plusieurs points, nous avons vu aussi des débris de fibres élastiques fendillées, mais très peu de grains, soit en dehors des cellules, soit dans les cellules qui n'ont point,

[1] *Loc. cit*

par conséquent, les caractères des cellules dites xanthélasmiques. Pour le dire en passant, il nous semble que les lésions du tissu élastique se voient moins bien dans les cas récents ou à marche relativement rapide. Ce sont les altérations du tissu conjonctif et la formation des dépôts de graisse que l'on observe d'abord dans ces cas.

Dans un quatrième cas, en effet, que nous avons observé à la clinique de M. Fournier, chez une petite fille affectée d'ictère chronique, on trouvait très peu d'altérations du tissu élastique dans les plaques de xanthélasma, constituées presque exclusivement par des dépôts de matières grasses dans le derme. Mais nous ne saurions insister désormais sans nous exposer à des répétitions inutiles; nous croyons en avoir assez dit pour démontrer l'intérêt spécial que présentent les lésions du tissu élastique dans le xanthélasma. Personne, croyons-nous, n'avait envisagé encore ces lésions à ce point de vue, et nous ne l'aurions point fait nous-même, si nous n'avions été éclairé par le cas que nous avons observé à l'hôpital Saint-Louis. Mais nous devons dire ici que l'on avait signalé avant nous des altérations du tissu élastique dans le xanthélasma. Dans la très intéressante observation de M. Rigal[1], nous trouvons, en effet, un examen histologique très complet, fait sous le contrôle de M. Renaut, et dans lequel nous copions le passage suivant : « On voit, dans les espaces laissés libres entre les éléments en voie d'organisation, des grains brillants disséminés ou rangés en séries, de manière à former de nouvelles travées, et offrant tous les caractères de la substance élastique. A leur voisinage, on voit des fibrilles de même nature diversement contournées sur elles-mêmes, puis des fibres de diamètre supérieur, ramifiées et formant un réseau à larges mailles plus abondant qu'à l'état normal. » Si donc M. Rigal ne s'est pas placé au même point de vue que nous dans l'observation de cette lésion, il n'en avait pas moins été vivement frappé, ainsi que le prouve péremptoirement le dessin annexé à son travail, et dans lequel sont nettement figurées les altéra-

[1] RIGAL, Observation pour servir à l'histoire de la chéloïde diffuse xanthélasmique (*Annales de Dermatologie*, 1881).

tions du tissu élastique. MM. Renaut et Rigal admettent, ainsi qu'on l'a vu, la multiplication des grains élastiques. C'est là un fait qui nous a paru d'un contrôle difficile dans nos cas, mais que nous ne repoussons pas cependant d'une manière absolue, en tenant compte de l'énorme quantité de grains que peuvent contenir les cellules xanthélasmiques.

Il nous paraît certain d'ailleurs qu'il y a de grandes différences entre les divers cas de xanthélasma, les uns dans lesquels les lésions du tissu élastique semblent l'emporter sur toutes les autres, comme dans notre observation; d'autres dans lesquels la production de tissu fibreux, de véritables fibromes, comme dans le cas de M. Rigal, semble le fait fondamental; d'autres, enfin, dans lesquels l'élaboration de matières grasses paraît la lésion dominante, au moins à une certaine époque de l'évolution du xanthélasma. L'étude de nouveaux faits, et la connaissance de la pathogénie de cette curieuse affection ne tarderont pas sans doute à nous faire comprendre les raisons de ces différences.

Mais notre intention n'est pas d'étudier dans ce travail toute l'histoire du xanthélasma; nous voulons surtout insister sur les altérations du tissu élastique, qui nous paraissent tenir une place très intéressante dans le processus xanthélasmique à côté des lésions des éléments cellulaires et fibrillaires du tissu conjonctif.

Ces altérations, comme on l'a vu, sont à peu près dans le xanthélasma ce qu'elles sont dans tous les processus inflammatoires qui frappent des tissus riches en fibres élastiques. Elles ont été décrites dans les inflammations des parois vasculaires (Ranvier), dans les pneumonies (Cornil), dans les tumeurs (Quenu et Mayor)[2], dans l'atrophie sénile de la peau (Leloir)[3], etc., etc.

Toutefois, dans aucune autre lésion, nous n'avions vu jusqu'à présent ces altérations se présenter avec les mêmes caractères d'intensité, avec la même généralisation à tous les appareils élastiques (vaisseaux, glandes, etc.), avec

[2] Quenu et Mayor, *Revue mens. de med.*, 1881.
[3] *Thèse de* Patenotre. Paris, 1882.

cette évolution spéciale des grains élastiques et leur emmagasinement dans les cellules. Sans doute, ce n'est là qu'un élément du processus xanthélasmique qui ne peut être séparé de la formation des dépôts de graisse et de l'hyperplasie des cellules conjonctives et des faisceaux fibreux ; mais il faut reconnaître qu'il contribue à imprimer au processus son cachet spécial.

Dans aucun autre processus, en effet, nous ne voyons les altérations des fibres élastiques évoluer avec autant de netteté Dans l'athérome il y a bien transformation graisseuse des cellules, lésions des petits vaisseaux (Martin[1]) et souvent aussi endartérite chronique avec sclérose et altérations du tissu élastique[2] ; mais le processus n'offre avec celui du xanthélasma que des analogies lointaines et passagères : l'évolution est toute différente[3]. Dans les autres processus qui s'accompagnent aussi d'altérations profondes des petits vaisseaux, dans le tubercule et dans la gomme, il est difficile ordinairement de se rendre compte de la manière dont évoluent les lésions du tissu élastique.

Cela est vrai surtout pour la gomme, où les altérations du tissu élastique évoluent de telle manière qu'il est difficile de savoir ce que sont devenus les débris du tissu élastique. Il paraît être détruit d'une manière beaucoup plus complète que le tissu conjonctif[4].

Dans la tuberculose chronique, les débris du tissu élastique se rassemblent souvent en petits amas irrégulièrement disséminés dans le tissu scléreux ; dans la gomme, nous avons pu constater nettement le passage des grains élastiques dans les cellules.

Nous avons laissé volontairement de côté dans ce travail

[1] H. Martin, Pathogénie des lésions athéromateuses des artères (*Rev. mens. de med.* 1881).

Ranvier et Cornil, *Manuel d'histologie pathologique*, 1881.

Pye Smith a admis pourtant la possibilité de la transformation calcaire du xanthome, opinion rejetée par les auteurs et notamment par M. Waldeyer. Pye Smith, Xanthélasma (*Guys hospital Rep.* XXII, 1877).

Nous n'insistons pas ici d'une manière particulière sur ces altérations du tissu élastique dans la gomme et dans le tubercule, mais nous avons fait sur ce sujet des recherches dont nous donnons les résultats dans la *Revue mensuelle de médecine*.

les altérations du tissu conjonctif, la production des dépôts de graisse, les lésions des vaisseaux, si importantes dans beaucoup de cas. Nous ne voulons pas, par conséquent, entreprendre sur la nature du xanthélasma une discussion que M. Chambard a déjà présentée avec une grande autorité dans les *Annales de Dermatologie*.

Nous dirons avec lui que ce qu'il faut trouver maintenant, c'est la cause première, le moteur du processus xanthélasmique. C'est là ce qu'il faudrait connaître avant de pouvoir classer le xanthélasma.

Est-ce une tumeur,ainsi que l'admettent Virchow et De Vincentiis? Est-ce un processus particulier, une inflammation spéciale, avec hyperplasie et régression, ainsi que nous l'admettrions volontiers avec M. Chambard? Comment ce processus, le plus souvent indépendant, vient-il en compliquer d'autres, comme dans le cas de myome xanthomateux rapporté par MM. Chambard et Gouilloux. Les altérations des vaisseaux, leur oblitération progressive, jouent-elles un rôle prépondérant dans cette inflammation?

Toutes ces questions ne pourront être résolues que le jour où l'on se rendra compte des conditions pathogéniques du processus xanthélasmique. On avait prétendu d'abord que les affections du foie le tiennent dans leur dépendance, et qu'il survient surtout chez les sujets ictériques. Ce rapport est si manifeste chez beaucoup, que, malgré les observations négatives qui sont multipliées dans ces derniers temps, il faut toujours se préoccuper de l'état du foie. Il ne serait pas impossible que le xanthélasma fût provoqué par des troubles fonctionnels ou des affections de cet organe non accompagnés d'ictère. C'est au cours des affections hépatiques qui viennent à se compliquer de xanthélasma qu'il faudrait faire les analyses du sang et des humeurs, comme l'a déjà tenté M. Quinquaud[1].

Nous ajouterons enfin qu'il y aura lieu de rechercher encore le rôle que peut jouer le parasitisme. Nous ne voudrions pas dire, en effet, que l'hypotèse du parasitisme doive être rejetée sans appel, malgré l'insuccès de nos recherches actuelles.

[1] *Bulletin de la Société clinique*, 1878.

Paris. Soc. d'imp. Paul Dupont, 41, rue J.-J.-Rousseau (Cl.). 72.6.81. *Le gérant* : G. Masson.

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

SUR LE MICRO-ORGANISME DE LA TUBERCULOSE ZOOGLOÉIQUE,

Par MM. **L. MALASSEZ** et **W. VIGNAL.**

(Travail du Laboratoire d'Histologie du Collège de France.)

I. *Technique*. — Procédés employés pour colorer le micro-organisme de la tuberculose zoogloéique : 1° procédé rapide par coloration intense en masse et par décoloration spéciale; 2° procédé lent par coloration progressive directe.

II. *Faits observés*. — Étude des zoogloées vues à un faible grossissement : zoogloées colorées et non colorées. Raison de ces différences.

Étude des mêmes zoogloées à de forts grossissements. Structure en chapelet des zoogloées colorables, forme et volume des microcoques composants. Structure différente des zoogloées peu ou pas colorables.

Autres formes du même micro-organisme : petites zoogloées, longs chapelets ondulés, courts chapelets en bacilles, diplocoques et microcoques isolés. Mêmes formes non colorables.

III. *Conclusions*. — Résumé et signification des différentes formes



du micro-organisme de la tuberculose zoogloéique. Leur diagnostic. Leurs rapports : 1° avec les microcoques des parties caséifiées en voie de ramollissement; 2° avec le bacille phymatogène de Koch. Explication des faits expérimentaux.

Réponse à quelques critiques.

Explication des figures des planches 4 et 5.

Ainsi que nous l'avons indiqué dans nos précédentes communications[1], les lésions tuberculeuses dans lesquelles on n'arrive pas à découvrir de bacilles, peuvent donner lieu par inoculation, soit à une tuberculose bacillaire ordinaire, soit à ce que nous avons appelé une tuberculose zoogloéique; c'est-à-dire à une affection ayant la marche et toutes les apparences macroscopiques et microscopiques de certaines tuberculoses, mais présentant, au lieu de bacilles, des microcoques réunis en amas zoogloéiques ou disséminés dans les tissus. Quel est ce micro-organisme? A-t-il quelque parenté avec le bacille de Koch? La tuberculose qu'il produit constitue-t-elle une espèce à part ou une simple forme de la bacillaire? Nos expériences et observations ne nous avaient pas permis de répondre avec certitude à aucune de ces questions si importantes. Nous n'étions pas arrivés non plus à colorer notre nouveau parasite d'une façon satisfaisante. Or, il nous a semblé que ce dernier problème devait tout d'abord être résolu si nous voulions attaquer les autres avec quelques chances de succès. Nous avons donc concentré tous nos efforts sur ce point, et nous allons faire connaître dans ce mémoire: 1° les procédés de coloration que nous avons trouvés; 2° les faits nouveaux qu'ils nous ont révélés touchant la structure et les formes diverses du micro-organisme de la tuberculose zoogloéique[2]; 3° les conclusions qu'on en peut tirer au point de vue du diagnostic de ces micro-organismes et de leurs rapports avec d'autres.

[1] *Société de biologie*, séances des 12 mai, 19 mai et 9 juin 1883. — *Académie des sciences*, séance du 5 novembre 1883. — *Archives de physiologie*, numéro du 15 novembre 1883.

[2] Nous avons déjà fait sur le même sujet une courte communication à la *Société de biologie*, séance du 24 mai 1884 et à l'*Académie des Sciences*, séance du 26 juillet 1884.



I

Procédés de coloration.

Indiquer les nombreux essais de coloration que nous avons tentés serait aussi long que peu instructif; nous n'exposerons donc que les deux procédés qui nous ont le mieux réussi, ceux que nous avons adoptés dans nos nouvelles recherches. Bien des matières, en effet, arrivent à colorer les zoogloées, mais la plupart de celles que nous avons essayées s'y fixent mal, quel que soit le procédé employé : que l'on colore lentement et progressivement avec des solutions faibles, que l'on colore en masse avec des solutions fortes pour décolorer ensuite, elles se fixent moins solidement sur elles que sur les noyaux; en sorte qu'on obtient, en général, des préparations qu'on pourrait appeler négatives, c'est-à-dire des préparations dans lesquelles les noyaux sont colorés, et les zoogloées incolores. La seule couleur qui nous ait réussi est le bleu de méthylène de la fabrique de Berlin (un autre, que nous avons essayé, ne nous a rien donné); elle est suffisamment solide surtout si on l'a diluée dans l'eau d'aniline de Ehrlich. Nous avons adopté comme bain colorant le mélange suivant qui rappelle certains de ceux employés pour la coloration des bacilles de la tuberculose:

Eau distillée saturée d'huile d'aniline et filtrée.	9 cent. cub.
Solution concentrée de bleu de méthylène dans l'alcool à 90°	1 — —

La pièce à colorer est laissée dans ce bain de quelques heures à 1 jour; et elle s'y teint uniformément en bleu intense.

Il faut maintenant obtenir une décoloration spéciale. S'il s'agissait de voir des bacilles, on devrait employer de l'acide azotique dilué; mais ce procédé ne réussit pas ici, les zoogloées se décolorant, plus vite même que les noyaux. Ayant remarqué que, parmi les autres décolorants généralement employés, l'alcool était celui qui nous avait donné les résultats

les moins mauvaïs, sachant d'autre part que la décoloration des noyaux pouvait être exagérée par l'action du carbonate de soude, ainsi que l'un de nous l'avait déjà indiqué, nous avons été conduits à essayer comme décolorants des mélanges d'alcool et de carbonate de soude, et nous sommes arrivés au suivant qui nous a paru le plus commode :

Solution aqueuse de carbonate de soude à 2 0/0	2 volumes.
Alcool absolu	1 —

En augmentant la proportion d'alcool, la décoloration est trop rapide; en la diminuant, elle est trop lente. La préparation, après avoir été colorée comme il a été dit plus haut par le bleu de méthylène, est donc portée dans ce bain décolorant; on l'y agite jusqu'à ce que les noyaux soient devenus d'un bleu pâle, les zoogloées restant encore vivement colorées; on en juge soit en portant de temps à autre la préparation sous le microscope, soit avec un peu d'habitude à la teinte générale prise par celle-ci.

Ce point étant atteint, on place la préparation dans une assez grande quantité d'eau distillée, et on l'y laisse séjourner quelque temps, de façon à la débarrasser complètement du carbonate de soude qu'elle peut contenir, lequel donnerait lieu dans les opérations ultérieures à des cristaux qui saliraient la préparation. Celle-ci, après avoir été bien lavée, est déshydratée rapidement avec de l'alcool absolu, puis éclaircie avec de l'essence de girofle ou de térébenthine, montée enfin dans du baume de Canada ou de la résine d'Ammar non dissouts dans le chloroforme.

En résumé, ce procédé comprend trois opérations : 1° la coloration en masse et d'une façon intense par la solution de bleu de méthylène et d'huile d'aniline; 2° la décoloration spéciale par la solution d'alcool et de carbonate de soude ; 3° le montage. Il est assez rapide et donne de très belles préparations; mais il a un inconvénient : l'une des opérations, la décoloration, est assez délicate, surtout quand il n'y a pas dans la préparation des zoogloées nettement visibles qui puissent

servir de guide, aussi arrive-t-on facilement à décolorer ou trop ou trop peu; l'on ne peut d'ailleurs préciser le temps de décoloration nécessaire, car il dépend de plusieurs circonstances dont quelques-unes, l'épaisseur de la coupe par exemple, sont très variables.

Nous avons cherché alors à composer un bain colorant peu intense, qu'on ferait agir lentement, et qui donnerait d'emblée la coloration voulue, on rendrait ainsi inutile toute décoloration ultérieure. Après bien des tâtonnements, nous sommes arrivés au mélange suivant :

Solution de carbonate de soude à 2 0/0.	10 volumes.
Eau distillée saturée d'huile d'aniline	5 —
Alcool absolu	3 —
Solution de bleu de méthylène faite avec 9 volumes d'eau distillée et 1 volume de solution concentrée de bleu de méthylène dans l'alcool à 90°	3 —

Ce mélange, qui est d'un beau bleu-clair lorsqu'il vient d'être préparé, devient verdâtre au bout de quelque temps, se fonce et donne un précipité; il n'en est pas moins bon pour cela; il suffit de le filtrer.

La coupe, après avoir été bien lavée, est donc placée dans ce bain, et on l'y abandonne de 2 à 3 jours au moins. Les zooglóées s'y colorent alors en bleu franc assez vif; tandis que le tissu de granulation devient d'un bleu verdâtre très pâle, et les noyaux des tissus sains d'un bleu pur, mais peu intense. Mais ces différences de ton et de qualité de couleur sont très fragiles, et, pour les conserver dans toute leur netteté, il est nécessaire de prendre quelques précautions dans les opérations ultérieures.

La coupe, après avoir été bien lavée à l'eau distillée afin de la débarrasser du carbonate de soude et du précipité qui a pu se déposer à sa surface, est déshydratée, non dans de l'alcool absolu ordinaire, mais avec de l'alcool absolu légèrement teinté par du bleu de méthylène. Elle est ensuite éclaircie, non avec de l'essence de girofle, mais avec de l'essence de bergamote ou de térébenthine. Si l'on employait de l'alcool absolu ordinaire ou de l'essence de girofle, on risquerait d'affaiblir l'inten-

sité de coloration des zoogloées. Quant au montage, il se fait comme précédemment, soit dans le baume de Canada, soit dans la résine d'Ammar non dissous dans le chloroforme.

Comme on le voit, ce procédé ne comprend plus que deux opérations : 1° la coloration spéciale et directe qui s'obtient lentement et progressivement ; 2° le montage ; la décoloration est supprimée. Il a évidemment l'inconvénient de demander plus de temps que le précédent, mais il a, par contre, le grand avantage d'être d'une exécution beaucoup plus facile et d'être, par conséquent, plus sûr.

II

Étude des zoogloées à un faible grossissement.

Nous avons examiné à l'aide de l'un ou de l'autre des deux procédés de coloration sus-indiqués, la plupart de nos pièces de tuberculose zoogloéique et, par conséquent, les différentes variétés de granulations tuberculeuses et de zoogloées que nous avons précédemment décrites et figurées dans ces *Archives* (n° du 15 nov. 1883).

Un premier fait saute aux yeux quand on examine les préparations à un faible grossissement, les grosses zoogloées ne sont pas toutes colorées de la même façon : les unes sont d'un bleu intense dans toute leur étendue ; d'autres ne sont colorées qu'à leur périphérie ou seulement dans une partie de cette périphérie et le passage des parties colorées à celles qui ne le sont pas est assez rapide quoique graduel ; d'autres sont à peine teintées ; il en est enfin qui sont complètement incolores et se détachent en masses claires sur le fond bleuté de la préparation (voy. pl. 4 et 5, *fig.* 1, 3, 4).

Ces singulières différences de coloration ne sont pas l'effet du hasard, comme on pourrait le croire au premier abord ; elles présentent au contraire une certaine régularité dont il est facile de saisir la loi. En effet, les zoogloées qui se colorent complètement sont les petites zoogloées isolées que l'on trouve soit au centre des petites granulations au début, soit à la périphérie des granulations plus développées et plus anciennes.

Celles dont la périphérie seule se colore sont les très grosses zoogloées isolées que l'on rencontre dans les mêmes endroits que les précédentes. Celles dont une partie seulement de la périphérie se colore, appartiennent toujours à un groupe plus ou moins nombreux mais assez serré dont elles occupent la zone externe ; la partie qui se colore est celle qui regarde au dehors de l'amas zoogloéique, tandis que celle qui ne se colore pas est celle qui regarde le centre de l'amas. Enfin les zoogloées qui ne se colorent pas du tout sont celles qui occupent le centre des amas ou celles qui se trouvent en plein tissu caséifié.

Les différences de coloration sont donc en rapport avec des différences de volume et de situation. Quelle en est la raison ? On pourrait supposer que si le centre des grosses zoogloées périphériques et si les zoogloées centrales dans leur entier ne se colorent pas, cela tient à ce que le réactif colorant n'a pu arriver jusqu'à eux ; mais, la coloration se faisant sur des coupes et celles-ci passant à travers les petites zoogloées comme à travers les grosses, à travers les périphériques comme à travers les centrales, les mettant donc toutes également à nu, le réactif colorant a dû les pénétrer également toutes et dans toutes leurs parties. Autrement dit, les différences de coloration ne semblent pas dues à des différences dans l'intensité d'action de l'agent colorant ; mais plutôt à des différences de réceptivité pour cet agent, à des différences de colorabilité de la part des zoogloées.

Or, il est à remarquer que celles qui se colorent le mieux sont justement celles qui semblent être d'origine plus récente et qui, occupant la périphérie des groupes zoogloéiques et étant là en rapport avec les tissus les moins altérés, doivent se nourrir plus facilement. Tandis que les zoogloées ou parties de zoogloées qui ne se colorent pas sont au contraire celles qui semblent d'un âge plus avancé celles qui doivent se nourrir plus difficilement, puisqu'elles occupent le centre des groupes zoogloéiques ou siègent en plein tissu caséifié. On sait d'ailleurs qu'en général les microbes se transforment et deviennent plus résistants aux agents extérieurs, lorsqu'ils se trouvent dans des milieux qui leur sont moins favorables ;

n'en serait-il pas de même ici pour ces zoogloées qui ne se colorent plus, qui semblent plus âgées et moins vivantes, et qui, nous allons le voir dans un moment, se sont transformées; ne peut-on pas supposer que leur non-colorabilité tient à ce qu'elles sont devenues plus résistantes aux agents extérieurs, à l'agent colorant entre autres. Les différences de coloration et de colorabilité que présentent les zoogloées tiendraient donc à des différences de vitalité, lesquelles seraient elles-même en rapport avec des différences d'âge et de siège.

Parmi les zoogloées non colorables il en est probablement de mortes; mais il en est certainement aussi qui ont persisté à vivre; car nous avons vu dans nos expériences réussir des inoculations faites avec des parties caséifiées, lesquelles, nous venons de le voir, ne devaient contenir que des zoogloées non colorables.

Étude des zoogloées à de forts grossissements.

L'étude des zooglées colorées nous a permis de nous rendre compte de leur structure, ce que nous n'avions pu faire exactement jusqu'ici. Pour cela, il est nécessaire de recourir à de puissants objectifs à immersion homogène et à de bons condensateurs de lumière; nous nous sommes surtout servis du nouveau 1/18 de Zeiss et du condensateur de Abbe. Il faut aussi que les préparations soient d'une grande finesse; les nôtres, faites au microtome de Thoma ou avec celui de Roy modifié par l'un de nous, n'avaient guère plus de 1/100e de millimètre; il nous est même arrivé de les comprimer un peu une fois montées dans le baume, afin de les amincir davantage et de les dissocier légèrement, ce qui facilite l'étude de certains détails.

Portons tout d'abord notre attention sur les zoogloées ou parties de zoogloées qui sont le plus vivement colorées. On constate que la matière colorante s'est portée presque uniquement sur les microcoques; la substance qui les unit ne paraît pas colorée ou du moins ne l'est que fort peu.

Nous avions reconnu dans nos premières études que les microcoques de nos zoogloées étaient rangés par places en séries linéaires, comme s'ils étaient disposés, en chapelets. Il est facile de voir sur nos préparations colorées que cette disposition est constante et générale pour toutes les zoogloées colorables ; nous verrons plus loin qu'il en est autrement pour celles qui restent incolores. Ces séries s'entrecroisent sous des angles les plus divers; parfois on en voit qui sont parallèles et placées côte à côte. On remarque en plus sur les zoogloées dissociées par compression que ces séries se sont éloignées les unes des autres, qu'elles se sont rompues par places, mais que les microcoques composants ne se sont pas écartés sensiblement; ce qui revient à dire que ces séries sont moins unies les unes aux autres que ne le sont les grains d'une même série entre eux; ou que ces séries de microcoques correspondent en réalité à des dispositions en chapelet. Chacune de nos zoogloées doit donc être considérée comme un ou plusieurs chapelets entortillés et pelotonnés en un seul paquet (*fig.* 6).

Les microcoques qui composent ces séries de chapelets sont en général de forme allongée et mesurent à peu près de $0,6^{\mu}$ à 1^{μ} [1] de long sur $0,3^{\mu}$ de large ; les intervalles qui les séparent de ceux d'une même série ont tantôt plus, tantôt moins de $0,3^{\mu}$. On trouve aussi des grains un peu plus allongés et qui sont légèrement étranglés vers leur partie moyenne; d'autres qui sont à peu près sphériques et comme groupés deux par deux ; mais ces différentes variétés correspondent évidemment à des phases diverses de développement, puisqu'on les peut rencontrer dans une même zoogloée, voir même sur un même chapelet.

Passons maintenant aux zoogloées ou parties de zoogloées qui se colorent peu, et prenons comme sujet d'étude les zoogloées en partie colorées, en partie incolores dont nous avons parlé plus haut, et de préférence celles où le passage entre les deux parties se fait le plus lentement. En examinant ce point de passage avec les mêmes puissants objectifs et les mêmes

[1] Ces mesures ont été prises sur des dessins faits très soigneusement à la chambre claire à un grossissement exact de 1,500 fois.



condensateur, on n'observe plus que très exceptionnellement la disposition en série ; l'écrasement ne produit plus la dissociation en chapelet. Les microcoques de ces parties sont assez régulièrement disséminés, mais sans ordre apparent ; ils sont plus espacés les uns des autres qu'ils ne l'étaient ; la plupart sont devenus sphériques, et plus volumineux ; ils mesurent en moyenne de 0,5 à 0,6$^{\mu}$ de diamètre. La matière colorante se fixe toujours sur eux et non sur la substance unissante, mais beaucoup moins vivement et d'une façon très irrégulière ; ainsi il en est, ceux par exemple qui présentent la disposition en chapelet, qui sont encore assez vivement colorés ; tandis que le plus grand nombre est à peine teinté en bleu pâle (*fig.* 7) ; il en est enfin qui ne sont pas colorées et qu'il est difficile de distinguer dans la pleine lumière du foyer du condensateur ; il faut abaisser celui-ci pour les apercevoir.

Si l'on étudie enfin, et toujours avec le même dispositif optique, les zoogloées ou parties de zoogloées qui sont restées complètement incolores, on ne voit qu'un granulé vague et flou ; mais si l'on modifie l'éclairage, si l'on abaisse le condensateur, de façon à ne plus noyer les objets dans la lumière et à mettre au contraire en relief leurs différences de réfringence, on pourra distinguer les microcoques composant ces parties non colorées ; ils possèdent en effet une plus grande réfringence que la substance qui les englobe. Autant qu'on en peut juger, ils semblent être de même forme et de même volume que ceux des parties peu colorées que nous venons de décrire.

Les différences de colorabilité que nous avions aperçues tout d'abord correspondent donc à des différences notables dans l'organisation, la forme et le volume des microcoques composant nos zoogloées. Et si l'hypothèse que nous avons précédemment émise est vraie, si la colorabilité par nos procédés est bien en rapport avec la vitalité du parasite, les microcoques allongés et disposés en chapelets pelotonnés représenteraient sa forme lorsqu'il est en pleine activité d'accroissement ; tandis que les microcoques sphériques disposés en zoogloées simples seraient la forme de repos, de vie latente, de mort peut-être.

Autres formes du micro-organisme.

Dans la zone périphérique des granulations tuberculeuses à grosses zoogloées, et en dehors de celles-ci, nous avions cru voir de très petites zoogloées et, par place, entre les éléments du tissu, une sorte de granulé que nous avions interprété comme étant dû à des zoogloées diffusées et disséminées. Nous avions aussi constaté les mêmes apparences dans des granulations où il n'existait pas de zoogloées nettement visibles. Il était intéressant de voir ce qu'il en était sur nos préparations colorées.

Occupons-nous d'abord de la zone périphérique des granulations ou tubercules à grosses zoogloées. Ainsi que nous l'avions entrevu, il y existe bien de très petites zoogloées et celles-ci sont composées, comme les grosses colorables, de chapelets de microcoques allongés. Mais il en est de si réduites qu'il n'y a plus de pelotonnement proprement dit, il y a seulement quelques anses lâchement entrecroisées. Parfois même se sont simplement des anses isolées plus ou moins longues, plus ou moins ondulées. Ces formes ne méritent évidemment plus le nom de zoogloées, ce sont des chapelets (*fig.* 8).

Outre ces longs chapelets ondulés, on en trouve d'autres dans cette même région qui sont rectilignes et très courts; ils sont composés d'un petit nombre de microcoques: 3, 4 ou 5 seulement. Aussi, vus à des grossissements plus faibles, ils ont un peu l'aspect de bacilles, les microcoques composant se distinguant mal les uns des autres. Tantôt ces chapelets bacilliformes sont isolés, tantôt ils sont réunis par groupes dans lesquels ils sont disposés parallèlement les uns aux autres ou sous des angles divers. Ils semblent parfois siéger à l'intérieur des éléments du tissu, mais ce n'est peut-être là qu'une apparence due à ce qu'ils se trouvent situés soit au-dessus, soit au-dessous de l'élément. En tout cas, on en trouve qui siègent manifestement entre les éléments et sont donc parfaitement libres. Les microcoques de ces courts chapelets sont exactement semblables à ceux qui composent les longs chapelets ou

les petites zoogloées dont nous venons de parler; ils appartiennent donc toujours au même micro-organisme que les grosses zoogloées ; ils en représentent seulement une autre forme, la forme bacillaire pourrait-on dire. Nous indiquerons plus loin les ressemblances et les dissemblances qu'ils présentent avec le bacille phymatogène de Koch, lequel vu dans de certaines conditions paraît également composé de grains, donc sous l'apparence d'un court chapelet (*fig.* 9).

Il existe enfin à côté de ces chapelets plus ou moins longs et de ces zoogloées plus ou moins volumineuses, des micro-coques isolés ou réunis deux à deux lesquels ressemblent encore à ceux des formes susdites : c'est la même forme, le même volume, la même colorabilité. Il y a donc lieu de les considérer comme appartenant toujours au même micro-organisme ; ce serait la forme la plus élémentaire. Elle constitue bien, comme les précédentes, les premières phases de développement de notre micro-organisme puisqu'elle siège aussi dans la zone périphérique des granulations, en dehors des grosses zoogloées, dans la zone d'envahissement par conséquent. Mais, tandis que les petites zoogloées et les longs chapelets, peu mobiles en raison de leur volume et de leur enchevêtrement dans les tissus, doivent représenter le début du développement sur place, les microcoques isolés, les diplocoques et peut-être les courts chapelets étant au contraire, en raison de leur extrême petitesse, faciles à être entraînés ou à être transportés, s'ils ne sont pas mobiles par eux-mêmes, doivent représenter plus spécialement la forme d'envahissement ; ce serait donc l'avant-garde de l'armée d'invasion, le semis des formes précédentes (*fig.* 9).

Nous avons déjà dit qu'il existait dans nos tuberculoses zoogloéiques des granulations où l'on ne voyait pas de grosses zoogloées, mais où nous avions cru en apercevoir de très petites, et comme disséminées dans le tissu (*fig.* 2). Si l'on examine de telles granulations après les avoir colorées par l'un de nos deux procédés et en se servant d'objectifs à immersion homogène et de condensateurs, on y peut découvrir toutes les variétés de forme que nous venons de trouver dans la zone périphérique des granulations à zoogloées apparentes :



petites zoogloées, chapelets longs et courts, diplocoques et microcoques, tous vivement colorés en bleu. Bien plus, on en remarque qui se colorent à peine, et nous avons même vu de très petites zoogloées dont la plupart des microcoques composants étaient devenus incolores et sphériques ; il fallait encore, pour les distinguer, abaisser le condensateur (*fig.* 10). Peut-être même existe-t-il aussi des chapelets, bacilles, diplocoques ou microcoques isolés qui ne se colorent pas ; mais nous n'osons l'affirmer, car, on le conçoit, il est bien difficile de reconnaître au milieu de tissus tuberculeux des corps si petits lorsqu'ils ne sont pas colorés.

Quoi qu'il en soit, le fait que les microcoques des zoogloées très petites, à peine formées, peuvent rester incolores nous paraît très intéressant : il nous montre que notre micro-organisme lorsqu'il est encore à ses premières phases de développement, peut subir les mêmes modifications de forme, de volume, de colorabilité que lorsqu'il est complètement développé.

III

Résumé.

Ainsi donc, le micro-organisme de la tuberculose zoogloéique ne se présente pas seulement sous la forme de zoogloées bien circonscrites ou plus ou moins diffuses, ainsi que nous l'avions supposé dans notre premier travail ; il peut encore revêtir un certain nombre d'autres formes très différentes. On nous dira peut-être qu'on ne peut plus alors conserver à la tuberculose produite l'épithète de zoogloéique que nous lui avions donnée ; nous ne le pensons pas, car la forme zoogloéique est celle à laquelle le micro-organisme tend toujours à aboutir, celle qui paraît la plus caractéristique comme aussi la plus fréquente. Quoique toutes ces formes passent de l'une dans l'autre par des transitions insensibles (ce qui prouve bien leur similitude de nature) on peut les grouper autour d'un certain nombre de types, lesquels se peuvent diviser en deux classes selon qu'ils se colorent ou ne se colorent pas par nos nouveaux procédés.

Les formes qui se colorent vivement, se rencontrant dans les lésions de début, dans les jeunes granulations comme à la périphérie des tubercules en voie de développement, nous les avons considérées comme représentant le parasite en pleine activité. Ce sont en allant des plus simples aux plus compliquées :

1° Microcoques plus ou moins allongés, mesurant environ de 0,6 $^{\mu}$ à 1 $^{\mu}$ de long, sur 0,3 de large ; tantôt isolés, tantôt réunis deux à deux en diplocoques ;

2° Courts chapelets rectilignes ayant à des grossissements plus faibles un peu l'aspect de bacilles et constitués par la réunion de 3, 4, 5, microcoques semblables aux précédents ; ces chapelets sont parfois isolés, le plus souvent réunis par petits groupes ;

3° Chapelets plus ou moins longs formant entre les éléments des sinuosités, des anses, des boucles ; on les trouve également isolés ou réunis plusieurs sur le même point ;

4° Petites zoogloées formées de un ou de plusieurs chapelets semblables aux précédents, mais lâchement contournés sur eux-mêmes, à la façon d'un écheveau mêlé ou d'un peloton peu serré ;

5° Zoogloées proprement dites différant des précédentes par leur volume plus considérable et parce que les chapelets qui les composent forment un pelotonnement plus serré et une masse plus homogène.

Cette série des formes nous représente très probablement les différentes phases de développement de notre micro-organisme ; aussi peut-on reconstituer par la pensée la formation d'une zoogloée. Les microcoques et diplocoques seraient, comme nous l'avons dit plus haut, la forme d'envahissement, la graine, le semis ; car leur extrême petitesse, nous le répétons, les rend faciles à disséminer qu'ils soient mobiles par eux-mêmes, qu'ils soient entraînés par les courants plasmatiques, qu'ils soient transportés par les éléments migrateurs ; en tout cas, ce sont bien avec les courts chapelets, les formes de début puisque ce sont les plus simples. Avec les longs chapelets commence l'accroissement sur place, la végétation

proprement dite qui devient de plus en plus fournie et atteint son apogée dans les grosses zoogloées.

Toutes ces formes, assez diverses en apparence, sont toutes constituées par les mêmes microcoques allongés et disposés chez toutes en séries linéaires; elles ont donc au fond la même structure. La disposition en séries nous montre que la multiplication de notre micro-organisme se fait toujours dans le même sens, suivant le grand axe des microcoques; et la longueur des chapelets ainsi formés nous prouve que cette multiplication peut se continuer avec toute son activité pendant de nombreuses générations, et que la division des microcoques se produit avant qu'ils n'aient eu le temps de se séparer de leurs congénères.

Si nous passons aux formes peu ou pas colorables, nous retrouvons la plupart des précédentes : les grosses et les petites zoogloées, les longs chapelets contournés et peut-être aussi les chapelets bacillaires, ainsi que les diplocoques et les microcoques; elles constituent donc une série parallèle à la précédente. Mais le fait que des zoogloées peuvent être colorées dans une de leurs parties et rester incolores dans l'autre, que cette dernière correspond toujours à des points où les tissus sont plus altérés et la nutrition plus difficile, fait supposer que les formes non colorables ne constituent pas une série indépendante, qu'elles proviennent au contraire de leurs similaires colorables et correspondent à un état de vitalité moindre, de repos ou de mort peut-être. Autrement dit, notre micro-organisme pourrait passer de l'état d'activité à l'état de repos à toutes ses phases de développement.

Ce changement d'état ne se manifeste pas seulement par un changement de colorabilité : il correspond aussi à une modification profonde de structure; les microcoques devenant sphériques, plus volumineux, s'isolant les uns des autres et perdant ainsi leur disposition en série linéaire.

Diagnostic du micro-organisme zoogloéique.

Les faits nouveaux que nous venons d'exposer nous donnent quelques indications au point de vue du diagnostic du micro-

organisme de la tuberculose zoogloéique. Considérons d'abord les grosses zoogloées; il est bien évident qu'elles ont dû donner lieu à des erreurs d'interprétation ; car il est peu vraisemblable qu'elles aient échappé aux nombreux observateurs qui ont étudié la tuberculose; seulement elles auront été prises soit pour des masses caséeuses, soit pour des cellules géantes, soit pour des « Mastzellen », soit peut-être encore pour des coupes de vaisseaux oblitérés. Par contre, nous avons déjà eu l'occasion, depuis la publication de nos premières recherches, de voir commettre des erreurs en sens inverse et prendre pour des zoogloées ce qui n'en était pas. Nous avons indiqué dans notre précédent travail les traits les plus caractéristiques des zoogloées; nous n'y reviendrons pas, si ce n'est pour y ajouter la colorabilité par les procédés que nous avons indiqués, ce qui constitue un caractère de la plus grande importance. Il faut bien s'entendre toutefois : son absence ne pourra suffire pour faire rejeter à elle seule la nature zoogloéique de la masse tuberculeuse examinée, puisqu'il existe des zoogloées qui ne se colorent pas, et qu'on peut se trouver en face d'une telle forme. Cependant, en l'absence de la coloration et grâce aux autres caractères, on pourra souvent reconnaître, ou tout au moins sérieusement soupçonner, les grosses zoogloées, alors même qu'elles se trouveraient en plein tissu caséifié.

Il n'en est plus de même pour les petites zoogloées et surtout pour les formes plus réduites encore, pour les chapelets longs et courts, pour les diplocoques et les microcoques isolés. Il est, en effet, vraiment impossible de les voir nettement quand elles ne sont pas colorées ; aussi ne pourra-t-on reconnaître avec certitude que celles de ces formes qui seront colorables par nos procédés. Et s'il n'en est aucune dans des pièces qu'on aura à examiner, il sera impossible d'affirmer la présence du parasite, il sera également impossible de la nier ; aussi devra-t-on dans de tels cas laisser son diagnostic en suspens. Il faudrait avoir à sa disposition, pour ces formes non colorables par nos procédés, une autre technique de coloration ; nous l'avons bien cherchée, mais nous ne l'avons pas encore trouvée.

Comme on le voit, il faut être très réservé avant de nier

l'existence du micro-organisme de la tuberculose zoogloéique, quand on a affaire à des lésions tuberculeuses où l'on n'a trouvé que peu ou pas de bacilles. Quelques personnes cependant n'ont pas hésité à le faire, et cela à une époque où nous n'avions pas encore fait connaître ni nos procédés de coloration, ni les formes autres que les zoogloées ; il est fort possible qu'elles aient dit la vérité, mais comment ont-elles pu s'en assurer[1]. ?

Quelques-unes des diverses formes que nous venons d'étudier présentent certaines ressemblances avec d'autres espèces de micro-organisme et principalement avec deux que nous avons rencontrées dans nos séries d'inoculation : avec celui qui se trouve dans les parties caséifiées en voie de ramollissement et avec le bacille phymatogène de Koch. Il importe donc de montrer ces ressemblances et d'insister ensuite sur leurs différences.

1° Dans notre premier travail, nous avions indiqué déjà les différences considérables qui existent entre les micro-organismes des parties caséifiées en voie de ramollissement et nos zoogloées ; mais nous ne connaissions pas alors les formes en micrococoques, en diplocoques et en chapelets courts et longs du micro-organisme de la tuberculose zoogloéique, formes que revêt aussi le parasite en question ; nous n'étions pas non plus en possession de nos nouveaux procédés de coloration, lesquels colorent également ce parasite. Les ressemblances sont donc beaucoup plus grandes que nous n'avions pu le supposer et l'on conçoit la possibilité de confusions.

Mais les différences n'en sont pas moins fort nettes. Les microcoques dont sont composés les micro-organismes des foyers de ramollissement ne sont pas allongés comme la plupart de ceux de la tuberculose zoogloéique, ils sont parfaitement sphériques et d'un diamètre sensiblement plus petit lorsqu'on les examine dans les mêmes conditions[2] ; ces diffé-

[1] Il se pourrait aussi qu'il y eût des bacilles de Koch non colorables par les procédés actuellement connus ; ce qui expliquerait certains cas de tuberculose où ils n'ont pu être trouvés ; nouvelle possibilité à ajouter aux autres.

[2] Dans notre précédent travail nous les avions dits plus gros, cela tient à ce que nous les examinions après les avoir colorés et les comparions à ceux des

rences font que les formes plus complexes, les diplocoques, les chapelets, les amas, ont un tout autre aspect. De plus, ils ne constituent pas d'aussi longs chapelets, c'est-à-dire qu'ils s'isolent avant qu'une nouvelle division, qu'une nouvelle génération aient eu le temps de se produire ; et ceux qui composent les amas ne sont pas reliés les uns aux autres soit en chapelets de toute longueur comme ceux des zoogloées colorables, soit par une matière glaireuse comme ceux des zoogloées peu ou pas colorables. Ils se colorent par nos nouveaux procédés de coloration ; mais, ainsi que nous l'avions déjà signalé dans notre précédent travail, si l'on a traité les préparations par le violet 5 B, le carbonate de soude, l'alcool absolu, l'essence de girofle et le baume sec et si l'on a poussé la décoloration suffisamment loin, ils seront vivement colorés, tandis que ceux de la tuberculose zoogloéique seront complètement incolores. Ils diffèrent enfin par la nature des milieux qui leur semblent les plus favorables : ceux qui nous occupent en ce moment se rencontrent dans les tissus caséifiés en voie de ramollissement et ils y pullulent; or nous avons vu que dans de tels milieux ceux de la tuberculose zoogléique ne sont plus colorables qu'ils semblent ou morts ou ne posséder qu'une vie latente, celle des graines au repos ; c'est seulement dans des tissus vivants, sains ou enflammés, qu'ils prennent tout leur développement.

Il y aurait lieu aussi de comparer les formes en microcoques et en diplocoques de notre tuberculose zoogloéique avec la monade tuberculeuse de Klebs ainsi qu'avec les autres prétendus microbes de la tuberculose de Toussaint, Aufrecht et autres. Il y a évidemment entre elles toutes de grandes ressemblances ; mais y a-t-il similitude ? Le fait est possible, mais nous n'oserions l'affirmer n'étant pas assez sûrs de ce que les auteurs susdits ont vu en réalité.

zoogloées qui ne l'étaient pas ; or il est à remarquer que les micro-organismes paraissent en général plus gros lorsqu'ils sont colorés que lorsqu'ils ne le sont pas ; comme si la matière colorante mettait en relief une partie extérieure que la réfringence seule ne permettrait pas de distinguer. Voyez à ce sujet une note très intéressante de M. Ch. Degagny, Soc. de Biologie, juin 1884.

2° Passons au bacille de Koch. Parmi les diverses formes que peut revêtir le micro-organisme de la tuberculose zoogloéique, il en est une qui n'est pas sans présenter certaines ressemblances avec lui ; c'est la forme en courts chapelets rectilignes. En effet, si vue à de forts grossissements elle a bien l'aspect d'un court chapelet, vue à des grossissements plus faibles, elle a quelque peu l'aspect d'un bacille ; tandis que celui de Koch étudié aux mêmes forts grossissements avec le 1/18 de Zeiss, apparait dans certaines conditions, comme formé de petits grains, donc comme un court chapelet de microcoques [1].

De cette analogie de forme peut-on conclure à une identité de nature ? Peut-on dire que le bacille de Koch et nos zoogloées appartiennent au même micro-organisme ? Remarquons tout d'abord que la forme bacillaire ne semble être le plus souvent dans la tuberculose zoogloéique qu'une forme de passage conduisant plus ou moins rapidement à la zoogloée ; tandis que dans la tuberculose bacillaire, le bacille parait être la forme la plus avancée, celle à laquelle s'arrête le parasite. Or, comme il est difficile d'attribuer ces différences à des différences de milieu, puisque les deux tuberculoses s'observent chez des animaux de même espèce et dans les mêmes conditions, on est conduit à supposer une différence de nature. Ce n'est pas tout, il y a bien des ressemblances entre les deux formes parasitaires, puisqu'elles consistent l'une et l'autre en très courts chapelets ; mais il n'y a vraiment pas identité : les

[1] Nous n'avons bien vu cette apparence que sur des préparations colorées par le procédé de Ehrlich avec le violet de gentiane ; nous n'avons pu le retrouver sur celles colorées par le même procédé avec la fuschine. A quoi tient cette différence ? la fuschine colore-t-elle la substance qui réunit les grains, ou bien se produirait-il simplement une illusion d'optique due à ce que le rouge ferait paraître les grains plus gros que le bleu (à la façon du blanc par rapport au noir) et amènerait ainsi une fusion des grains ? On peut d'ailleurs reproduire cette illusion en dehors du microscope, en plaçant sur un carreau de fenêtre, d'une part une série de ronds transparents colorés en bleu et de l'autre une série de ronds semblables comme diamètre et distance réciproque, mais colorés en rouge. Si l'observateur est suffisamment éloigné et les ronds suffisamment rapprochés, si le bleu est assez foncé et que le rouge ne le soit pas trop, les ronds rouges paraîtront se toucher alors que les bleus seront au contraire parfaitement distincts les uns des autres.

microcoques qui composent les bacilles de Koch sont plus sphériques et plus petits que ceux qui composent les nôtres. De plus, ils se comportent d'une façon toute différente vis-à-vis des réactifs colorants : nos procédés de coloration s'appliquant mal au bacille de Koch, le procédé de Ehrlich ne colorant pas les nôtres. Or, ce sont là des différences qui semblent assez importantes pour faire rejeter l'idée d'une identité de nature entre ces deux formes parasitaires, l'idée qu'elles appartiennent à un même micro-organisme? Et s'il en est ainsi, il faudrait en conclure que les tuberculoses zoogloéique et bacillaire sont d'espèce différente.

Mais alors, comment expliquer les faits que nous ont révélés nos expériences d'inoculation et qui semblaient plutôt conduire à des conclusions inverses? Rappelons les principaux de ces faits : 1° des lésions tuberculeuses dans lesquelles on n'arrive pas à trouver de bacilles ont produit par inoculation, tantôt une tuberculose zoogloéique, tantôt une tuberculose bacillaire; 2° ces tuberculoses zoogloéiques se sont transformées en tuberculoses bacillaires après un nombre plus ou moins considérable de générations d'inoculation; 3° deux cultures provenant d'une même lésion tuberculeuse ont donné par inoculation : l'une une tuberculose zoogloéique, l'autre une tuberculose d'emblée bacillaire.

Dans notre précédent travail (dans ces *Archives* 1883, p. 406), nous disions qu'on pouvait admettre : ou bien que les zoogloées et les bacilles ne sont que deux formes différentes d'une même espèce de micro-organisme; ou bien qu'ils sont d'espèce différente, et que nous avons eu affaire à deux infections distinctes. La première de ces hypothèses étant devenue la moins vraisemblable, il faut nous reporter vers la seconde. Nous n'en avions envisagé d'ailleurs qu'un côté; nous avions admis que sur notre tuberculose zoogloéique avait pu venir se greffer malgré nous, et de par notre faute peut-être, une tuberculose bacillaire. Cette explication n'était guère probable en raison des soins minutieux que nous avions pris, et parce qu'elle ne rendait pas compte de tous les faits expérimentaux; elle n'expliquait pas, par exemple, comment deux cultures provenant d'une même lésion avaient pu donner : l'une, une

tuberculose zoogloéique ; l'autre, une tuberculose bacillaire.

Or, il est une autre façon de considérer cette seconde hypothèse, et celle-ci rend compte de tous les faits observés : elle consiste à admettre que nos pièces d'inoculation contenaient à la fois le germe des deux tuberculoses. On pourrait dire en effet, que si dans deux de nos séries d'expériences les zoogloées se sont seules montrées pendant plusieurs générations, c'est que nous avions eu affaire à des tuberculoses zoogloéiques suraiguës qui emportaient nos animaux avant que la tuberculose bacillaire ait eu le temps de se manifester; cette dernière ne serait apparue que lorsque, l'infection zoogloéique s'étant affaiblie, les animaux ont pu résister et vivre plus longtemps. Et si deux cultures provenant d'une même pièce ont donné lieu à deux tuberculoses différentes, c'est que, dans chacune d'elles, il s'était développé un seul des deux micro-organismes, ou, du moins, l'un d'eux plus spécialement. Telle est l'hypothèse qui nous paraît rendre le meilleur compte de l'ensemble des faits actuellement connus; mais nous ne voulons, nous ne pouvons rien affirmer encore, la démonstration étant bien loin d'être faite; ce n'est qu'une théorie d'attente que nous proposons là.

Réponse à quelques critiques.

M. Marchand, professeur à l'Université de Marbourg, après avoir donné dans un journal allemand[1] une analyse soignée de notre précédent mémoire sur la tuberculose zoogloéique, l'a fait suivre d'un certain nombre de critiques d'après lesquelles « tout l'échafaudage de notre travail est vraisemblablement faux »; il nous faut donc exposer et examiner successivement chacune de ces critiques :

1° Notre point de départ serait sujet à caution ; nous n'aurions pu acquérir la certitude que les nodules caséeux qui ont servi à nos inoculations ne contenaient pas de bacilles ; nous ne les aurions pas examinés. — Nous les avons, au contraire, examinés avec le plus grand soin, et nous l'avons dit dans notre travail [2]. Et si, nous n'en avons pas trouvé, c'est qu'il y en avait pas, ou si peu que pas ; en sorte que le problème que nous nous étions posé reste intact.

[1] *Deutsche med. Wochenschrift*, n° du 3 janvier 1884, p. 8.

[2] *Archives de physiologie*, n° du 15 novembre 1883.



2° Nous aurions dû admettre que si les bacilles faisaient défaut, leurs spores pouvaient exister. — C'est justement ce que nous avons fait; cette hypothèse a même été l'une de celles qui nous ont dirigé dans nos recherches, ainsi qu'on peut le voir à la page 372 de notre mémoire.

3° Il n'est pas prouvé que nos masses granuleuses soient des micro-coques ; les cellules plasmatiques finement granulées et les granulations des cellules géantes ont déjà été prises pour des micro-organismes ; nos figures feraient penser à des cellules géantes [1]. — Notre travail actuel prouve, à n'en pas douter, que nous avions bien eu affaire à des micro-organismes. Nous regrettons vivement que nos figures, nos descriptions n'aient pas été plus convaincantes et aient pu prêter à d'aussi fausses interprétations, car nos préparations étaient tout à fait démonstratives pour toute personne habituée à l'étude des micro-organismes.

4° Si les bacilles ont apparu dans nos séries d'inoculation, c'est qu'ils existaient déjà, et si nous ne les avons pas vus, c'est qu'ils étaient rares et que nous n'avons pas mis un soin suffisant à les rechercher. — Nous répéterons ici ce que nous avons dit plus haut : nous avons mis le plus grand soin à nos recherches de bacilles et, pour que nous n'ayons pu en trouver un seul dans aucune des pièces de plusieurs générations successives, il faudrait qu'ils aient été bien rares, si rares que leur présence ne saurait alors expliquer les lésions si rapides, si intenses, si généralisées que nous observions.

5° Il n'est pas prouvé que nos zoogloées soient les spores des bacilles de Koch. — Nous n'avons jamais dit autre chose : « Les faits que nous avons recueillis, écrivions-nous, p. 408, sont encore insuffisants pour permettre d'affirmer ou d'infirmer avec certitude la transformation des zoogloées en bacilles »; et plus loin, p. 411 : « On n'est pas en droit d'affirmer que les tuberculoses bacillaire et zoogloéique soient de même nature .»

6° Il est secondaire de savoir si l'on a affaire à des bacilles complètement développés ou à leurs spores. — Nous pensons, au contraire, que ce serait là une acquisition très importante, aussi bien au point de vue théorique qu'au point de vue pratique. S'il existait, en effet, des tuberculoses avec bacilles à l'état sporulaire, les tuberculoses sans bacilles se trouveraient expliquées d'emblée, et, dans les cas où l'on n'arriverait pas à trouver de bacilles, on ne serait plus en droit de nier la tuberculose bacillaire, ou tout au moins de la mettre en doute.

7° On ne peut admettre qu'une même maladie résulte de deux causes différentes. — Pour discuter avec fruit cette proposition si générale, il faudrait d'abord s'entendre sur ce mot de maladie ; car il y a maladie

[1] D'autres personnes ont encore pensé, paraît-il, que nous n'avions eu sous les yeux que des produits de dégénérescence graisseuse ou caséeuse.



et maladie, et s'il en est pour lesquelles la proposition susdite serait évidemment vraie, il en est aussi pour lesquelles elle serait non moins évidemment fausse. Mais nous n'avons pas à traiter ici une question de pathologie générale, il s'agit seulement de savoir ce qu'il en est dans le cas particulier; si l'ensemble clinique et anatomo-pathologique connu depuis longtemps sous le nom de tuberculose résulte d'une cause unique ou de plusieurs. Pour le moment, c'est l'unité qui est le plus en vogue, et l'argument le plus solide que l'on puisse faire valoir en sa faveur, c'est la présence presque constante du bacille de Koch dans les lésions dites tuberculeuses; en sorte que l'on peut expliquer les cas où il manque et ceux où il est en trop petite quantité pour rendre compte des lésions observées, en admettant ou qu'il a disparu, ou qu'il s'est transformé, ou encore, pourrait-on ajouter, qu'il a simplement perdu sa colorabilité, ainsi que cela arrive pour les zoogloées. Or, il y a deux choses dans cet argument: 1° un fait indiscutable, la présence presque constante du bacille; 2° l'explication de cette non constance à l'aide d'hypothèses *à priori*, dont aucune n'a encore reçu le contrôle de l'expérience, explication fort discutable, par conséquent, et qui entache d'incertitude l'argument tout entier. Si donc il est bien démontré aujourd'hui que la plupart des tuberculoses sont bacillaires, on ne peut, en bonne logique, affirmer encore que toutes le soient; et cela moins que jamais, depuis que nous avons trouvé ces faits si curieux de tuberculose zoogloéique. Mais, nous dira-t-on, ce n'est pas de la vraie tuberculose que vous avez observée, c'est une pseudo-tuberculose. Pourquoi? Est-ce qu'elle n'a pas été déterminée par l'inoculation de lésions dites tuberculeuses? Est-ce qu'elle ne rentre pas aussi bien que les autres dans le cadre clinique et anatomo-pathologique de cet ensemble décrit sous le nom de tuberculose? Est-ce que même elle ne ressemble pas exactement à certaines tuberculoses franchement bacillaires? Et si l'on venait nous dire, au contraire, que la tuberculose zoogloéique est la même maladie que la bacillaire, nous répondrions encore que cette identité n'est pas démontrée et qu'il y a peut-être entre elle la même différence qu'il y a entre les charbons bactériens et bactéridiens, affections que tout récemment encore l'on confondait et l'on décrivait sous un même nom. Après notre précédent travail dans ces *Archives*, nous penchions plutôt vers l'unité causale; après celui-ci, nous versons plutôt du côté opposé; mais, à vrai dire, et nous le répétons encore, la démonstration expérimentale n'en est pas faite. Affirmer, dans l'état actuel de la science, que la tuberculose résulte d'une cause unique, ou qu'elle résulte de plusieurs, serait, à notre avis, supposer résolu le problème qui ne l'est pas, ce serait se fier à des apparences qui peuvent être trompeuses. Il nous paraît plus utile, plus profitable pour la science d'avouer franchement notre ignorance sur cette question, de chercher à en préciser les points restés obscurs, afin d'y porter ensuite la lumière, si possible. Or, l'on at-

teindra ce but à l'aide de critiques et de discussions faites, non à coups de plume, mais à coups d'expériences et d'observations nouvelles.

EXPLICATION DES FIGURES DES PLANCHES 4 ET 5.

Fig. 1.

Granulation tuberculeuse avec zoogloées centrales très apparentes. Grossissement de 200 diamètres.

a, tissu de granulation.
1, zoogloées au début.
2, petites zoogloées complètement colorées.
3, grosses zoogloées dont le centre est resté incolore.

Fig. 2.

Granulation sans zoogloées apparentes (gross. 200).

a, tissu de granulation.
b, tissu périphérique.
1, zoogloées au début.

Fig. 3.

Granulation avec zoogloées en partie non colorables (gross. 200).

a et *b*, comme figure 2.
1 et 2, comme figure 1.
3, zoogloées colorées du côté de la périphérie, incolores du côté du centre.
4, zoogloées centrales complètement incolores.

Fig. 4.

Périphérie d'un gros tubercule caséifié avec zoogloées très apparentes colorées et non-colorées (gross. 200).

a, *b*, comme figures 2 et 3.
c, portion caséifiée.
1, 2, 3, 4, comme figure 3.

Fig. 5.

Autre point de la périphérie du même tubercule présentant peu de zoogloées apparentes (gross. 200).

a, *c*, 1, 2, 3, 4, comme figure 4.

Fig. 6.

Grosse zoogloée colorable en partie dissociée par compression, vue au foyer du condensateur et avec le 1/18 de Zeiss à un grossissement de 1,500 diamètres.

Fig. 7.

Grosse zoogloée peu colorable vue dans les mêmes conditions (gross. 1,500).

Fig. 8.

Formes en longs chapelets avec cellules du voisinage (gross. 1,500).

Fig. 9.

Formes en courts chapelets, diplocoques et microcoques (gross. 1,500).

Fig. 10.

Petite zoogloée en partie incolore, le condensateur étant abaissé (gross. 1,500).

Fig. 11.

Même tubercule caséifié que figures 4 et 5, coloré par le violet 5 B (gross. 200).

a et c, comme figures 4 et 5.

1, zoogloées non colorées.

2, microcoques et diplocoques des parties caséifiées en voie de ramollissement

Fig. 12.

Les mêmes microcoques et diplocoques grossis 1,500 fois.

Fig. 13.

Bacilles phymatogènes de Koch colorés au violet de gentiane et grossis 1,500 fois.

NOTA. — Afin d'économiser des tirages, toutes ces figures ont été colorées en bleu seulement ; pour reproduire l'aspect des préparations, le tissu de granulation dans les figures 1, 2, 3, 4, 5 aurait dû être coloré en bleu verdâtre très faible, les micro-organismes des figures 11, 12, 13 en violet foncé et les noyaux des figures 11 et 12 en rouge.

II

ÉTUDE D'UN MICROBE RENCONTRÉ CHEZ UN MALADE ATTEINT DE L'AFFECTION APPELÉE CLOU DE BISKRA,

Par MM.

E. DUCLAUX, Professeur à l'Institut agronomique. et **L. HEYDENREICH,** Docteur en médecine.

Le clou ou bouton de Biskra est une maladie rare en Europe, où elle est surtout connue par les travaux des médecins militaires français qui ont séjourné en Algérie. Elle tire son nom de la région où on l'a le plus souvent étudiée, et où elle semble régner à l'état endémique. Mais elle n'est pas localisée en ce point, et on a le droit de l'assimiler à d'autres affections observées en divers points de l'Afrique (clous de Tuggurt, Ouargla, Gavsa, boutons du Nil, de Suez) ou bien de l'Asie (boutons d'Alep, de Bagdad, d'Orfa, de Delhi). La maladie des *Sarthes*, dans le Turkestan, paraît aussi lui être identique.

C'est donc une maladie très répandue, mais ce n'est pas une maladie grave. Elle se manifeste sous la forme d'ulcérations de la peau survenant dans toute l'épaisseur de la couche de Malpighi. Elle débute par de petits boutons qui grandissent peu à peu, deviennent quelquefois confluents, et peuvent alors recouvrir des surfaces larges comme la main et même davantage. Les bords de l'ulcération ne sont d'ordinaire ni très rouges ni très gonflés. Du dessous de la croûte brune, rougeâtre ou noire qui la recouvre, la pression du doigt fait

jaillir une lymphe plus ou moins purulente, où le microscope décèle des globules blancs, des cellules épithéliales, et diverses formes de bacillus et de micrococcus. Parfois pourtant le clou prend une forme chancreuse. Les bords en sont gonflés, épais, sinueux et taillés à pic vers l'intérieur; le fond en est rouge avec ou sans bourgeons, et plus ou moins couvert de pus. Quel que soit l'aspect de la maladie, son évolution est toujours très longue. Elle dure en moyenne plus de six mois, quelquefois une ou deux années. Elle guérit spontanément en laissant une cicatrice très persistante. Il y a quelquefois une déperdition considérable des tissus sous-jacents.

Le clou de Biskra apparaît d'ordinaire en septembre et octobre, et s'attaque indifféremment aux indigènes et aux Européens, aux hommes malingres et bien portants. Il atteint surtout la face et les extrémités. Dans deux cas, on a observé une ulcération profonde du gland. Pendant la période endémique, de septembre à décembre, les moindres plaies ont une tendance à devenir des clous; quelquefois, par exemple, les pustules vaccinales. Il est naturel d'en conclure que la cause vient de l'extérieur, et pénètre par une érosion de la peau, érosion volontaire ou involontaire, remarquée ou inaperçue, mais toujours présente. D'autres faits viennent à l'appui de cette idée. Il y a des exemples de transmission du bouton d'un malade à un individu sain par l'emploi d'une même serviette de toilette ou de bain. Enfin les expériences de Weber, de Depéret et de Boinet ont montré que le clou est non seulement contagieux, mais encore inoculable. Il est vrai que l'inoculation des croûtes du clou diluées dans l'eau, ou encore de la lymphe, n'est pas très sûre; les insuccès sont fréquents; le bouton, lorsqu'il se développe, a une évolution plus rapide, et aussi une durée plus courte, et une plus faible gravité que le clou naturel. Mais ses caractères sont les mêmes, au jugement de ceux qui ont fait ces expériences.

Ceci devait conduire et a conduit en effet à rechercher si la maladie était due à un microbe. Vandyke Carter y avait trouvé un mycélium et des spores occupant principalement les vaisseaux lymphatiques de la peau. Mais M. Laveran, auquel on doit un bon travail sur ce sujet, n'a jamais rien vu

de pareil, et d'ailleurs Vandyke Carter a repris et détruit lui-même ses premières assertions. Tout récemment, MM. Depéret et Boinet ont isolé, par des ensemencements convenables de la lymphe limpide d'un bouton de Gavsa, des microbes dont l'inoculation provoquait une maladie mortelle chez les cobayes, des lésions locales insignifiantes chez le cheval, et un effet presque nul chez les lapins.

Le microbe dont nous allons parler est au contraire très actif quand on l'inocule au lapin, et passe à peu près inaperçu sur le cobaye. Le manque d'espace nous a empêchés d'étudier d'autres animaux. Mais cela suffit pour qu'il y ait contradiction absolue entre les observations de MM. Depéret et Boinet et les nôtres. Bien que nous soyons tous partis du clou de Biskra, nous n'avons pas eu entre les mains le même microbe.

A quoi faut-il attribuer ce fait? Probablement à ceci, que MM. Depéret et Boinet ont emprunté leur semence à la lymphe du clou. Or cette lymphe, exposée à l'air ou au moins en communication avec lui, est d'ordinaire envahie par une foule de microbes, parmi lesquels MM. Depéret et Boinet signalent, nous l'avons vu, divers bacillus et micrococcus. Dans un pareil mélange, le seul microbe intéressant a grandes chances de passer inaperçu, surtout s'il est très petit, et de céder la place, soit dans les cultures artificielles, soit dans l'organisme, à une espèce plus active ou mieux organisée pour profiter des conditions nouvelles de vie qu'on lui fait.

Nous avons opéré tout autrement. En nous présentant le malade qui a fait le sujet de nos études, M. le professeur A. Fournier nous avait dit : « Voilà une affection qui, suivant toute vraisemblance, est de nature microbique. Cherchez et vous trouverez. » Dans son esprit comme dans le nôtre, le clou n'était que la traduction locale d'une situation générale. Nous avons donc cherché, non dans la lymphe, mais dans le sang d'une piqûre faite soit au voisinage du clou, soit dans la circulation générale.

Recherche et étude biologique du microbe.

Notre malade venait de Tunisie. Il avait, à l'avant-bras droit, une douzaine de clous confluents, et quelques autres disséminés autour du noyau central. Après avoir lavé la peau, d'abord au moyen d'une solution à 2 0/0 de sublimé corrosif, puis avec de l'essence de Wintergreen qu'on essuyait avec un papier buvard flambé, on faisait une piqûre au moyen d'une épingle qu'on venait de passer dans la flamme, et on aspirait au moyen d'un tube flambé une ou plusieurs gouttelettes de sang qu'on ensemençait immédiatement dans un liquide convenable.

L'expérience a montré que le lait, le bouillon Liebig, l'eau de navets sucrée étaient de mauvais milieux de culture. Le meilleur est du bouillon de veau, concentré et parfaitement neutralisé, ou encore de l'urine neutre. Avec ces deux derniers liquides, quel que soit le point où nous ayons fait la piqûre, à la périphérie du clou, ou à l'extrémité de l'index de la main du bras malade, nous avons toujours, 5 fois sur 5 expériences, trouvé le même microbe dont voici la description :

C'est un coccus dont le diamètre varie entre $0\mu\,5$ et 1μ. Il se présente tantôt en groupes de deux granules bien ronds, à contours nets, tantôt en glœas volumineux dont les éléments sont parfois invisibles, tant à cause de leur petitesse que des jeux de lumière résultant du mélange de corps refringents aussi minimes. Cultivé dans le bouillon de veau bien neutre, il peut encore se développer à 10°, mais péniblement. Sa température de prédilection est au voisinage de 35° ; la culture se peuple au moins dix fois plus vite qu'à 10°. Vingt-quatre heures suffisent à tapisser le fond d'un matras Pasteur d'un dépôt volumineux, formé de points doubles très réguliers et très turgescents.

Dans du lait, on retrouve la même forme noyée au milieu d'un coagulum que surnage un liquide transparent un peu acide. Par contre, dans l'urine, dans l'eau de malt sucrée, la forme est plutôt celle de glœas plus ou moins volumineux

qui restent flottants dans le liquide. Ils y vivent uniquement aux dépens de ce qu'ils y trouvent de matière albuminoïde ou azotée. Ils ne s'attaquent pas à l'urée, ce qui les distingue complètement du *micrococcus ureæ*, espèce de même forme et de même grosseur avec laquelle on pourrait être tenté de les confondre. Ils n'intervertissent ni n'attaquent le sucre cristallisable ni le sucre de lait, ce qui les distingue du ferment lactique, dont leur action sur le lait pourrait permettre de les rapprocher.

Il n'y a d'ailleurs aucune importance morphologique à donner au double mode de développement en points doubles et en glœas. Les deux formes peuvent se présenter dans un même liquide et se succéder dans un ordre quelconque. Les conditions de milieu ne sont en effet pas les seules à jouer un rôle. Les conditions de température et d'ensemencement interviennent aussi.

D'après ce que nous venons de voir, ce microbe vit surtout aux dépens des matières azotées. Toutefois, semblable en cela à beaucoup de ses congénères, il peut, lorsqu'il est cultivé au contact de l'air dans une solution de lactate de chaux additionnée d'un peu de bouillon, brûler ce sel en le transformant en acétate de chaux. D'autres micrococcus poussent plus loin l'action et recouvrent le liquide d'une couche irrégulière de carbonate de chaux provenant de la combustion complète de l'acétate. Mais le microbe du clou de Biskra s'arrête plus volontiers à ce terme, ce qui le rapproche d'un autre micrococcus, le *mycoderma aceti*. Il s'en distingue, par ailleurs, par sa grosseur et son mode de développement.

Enfin, si j'ajoute qu'inoculé dans les muscles pectoraux d'une poule ou d'un pigeon, il y passe inaperçu, on voit qu'on ne saurait non plus le confondre avec le micrococcus du choléra des poules.

Pour le distinguer avec autant de netteté d'autres micrococcus rencontrés aussi dans l'organisme, il faut une étude plus délicate et plus complète. Ce monde des micrococcus est extrêmement peuplé ; il renferme certainement un grand nombre d'espèces diverses et, parmi elles, les plus redoutables ennemis de l'humanité. De plus, nous allons voir, et c'est

là le principal intérêt de ce travail, que suivant son mode d'introduction dans l'organisme, suivant son degré d'atténuation, une même espèce peut amener des procès nosologiques très différents. Dans de pareilles conditions, la plus grande prudence est nécessaire. Il ne faut ni multiplier d'une façon indéfinie les espèces pour en attribuer une à chaque forme nosologique, ni s'exposer à les trop réduire, en ne consultant que leurs ressemblances morphologiques ou même les analogies qu'on pourrait relever entre les procès morbides qu'elles produisent dans l'organisme. C'est un double écueil contre lequel ne se sont pas suffisamment mis en garde beaucoup des travaux de micropathologie publiés jusqu'ici, et dont nous avons essayé de défendre celui-ci par les détails qui vont suivre.

Caractères spécifiques du microbe.

Notre microbe serait parfaitement caractérisé si nous démontrions qu'il appartient au clou de Biskra, comme facteur unique, et n'appartient qu'à lui. Mais nous ne sommes pas en mesure d'affirmer catégoriquement la première partie de la proposition, et chose plus grave, la seconde partie est certainement inexacte. Examinons-les séparément.

Nous n'avons eu à notre disposition qu'un seul malade du clou de Biskra, et bien que nous ayons retrouvé le microbe dans son sang toutes les fois que nous l'avons cherché, il est clair que tous nos essais ne représentent, en somme, qu'une seule expérience.

Il aurait été plus probant de le retrouver dans d'autres cas de clou de Biskra. Mais cette preuve, à elle seule, n'aurait pas été suffisante. Il peut y avoir des microbes circulant dans le sang de personnes en parfait état de santé apparente. L'un de nous, poursuivi depuis 5 ans par une série de furoncles, a fréquemment rencontré dans son sang le microbe du furoncle découvert précisément sur lui en 1879, par M. Pasteur. De plus, un certain nombre d'autres affections que le clou de Biskra, s'accompagnent de la présence de micrococcus dans le sang de la circulation générale. Sur 12 maladies étudiées à

ce point de vue à l'hôpital Saint-Louis, deux ont été trouvées dans ce cas, sans compter le clou de Biskra, à savoir : le pemphigus grave et bénin (3 cas, dont un mortel) et la folliculite agminée (3 cas). Nous ne citons pas un dernier exemple où la maladie, innomée du reste, ne se traduisait que par un clou sur le dos de la main et ne s'accompagnait d'aucun trouble dans la santé générale. Mais il est clair, en résumé, que cette circulation des microbes dans le sang est plus fréquente qu'on ne le suppose, et que par conséquent, un micrococcus trouvé dans le sang, même à plusieurs reprises dans la même maladie, ne doit pas être nécessairement considéré comme la cause de la maladie. Il peut, malgré la ressemblance des formes, n'être pas le même partout. Il peut résulter d'une maladie intercurrente et s'être introduit dans l'organisme grâce à une lésion produite par la maladie principale, surtout si celle-ci s'accompagne d'érosions à la peau ou sur la tunique intestinale. On ne peut rien affirmer à l'avance. Il y a là une question à étudier et une preuve à fournir dans chaque cas.

Cette preuve, M. Pasteur a montré qu'on pouvait la tirer de la méthode des cultures artificielles en dehors de l'organisme. Après avoir provoqué la reproduction du microbe dans plusieurs milieux successifs, de façon à le bien débarrasser de tout ce que pouvait avoir apporté de l'organisme où elle a été puisée, la goutte de liquide qui a servi de semence première, on inocule le liquide de la dernière culture, et on doit pouvoir reproduire par cette inoculation, les désordres les plus caractéristiques de la maladie à laquelle on a emprunté le microbe. Si en même temps, l'inoculation de ce même liquide, débarrassé par une filtration de tout ce qu'il renferme d'organisé et de vivant, se montre absolument inoffensive, le faisceau de preuves est complet et la relation du microbe avec la maladie établie d'une façon irréfutable.

C'est dans cette reproduction artificielle des désordres les plus caractéristiques de la maladie que l'on rencontre surtout des difficultés. Il n'y en a quasi pas quand la maladie appartient à une espèce animale. En prenant comme terrain d'ensemencement l'espèce à laquelle elle appartient d'une façon authentique, on la reproduit d'ordinaire avec tous ces caractères.

Mais il n'en est pas de même quand il s'agit d'une maladie humaine, qu'on ne peut songer le plus souvent à inoculer qu'à des animaux. La maladie peut très bien ne pas s'implanter sur l'animal en expérience, et lorsqu'elle y apparaît, c'est souvent, c'est même presque toujours avec des caractères qui la masquent ou la défigurent complètement. Ces différences dans la maladie originaire et dans la maladie communiquée sont dans la nature des choses. Il ne faut ni les méconnaître, ni en tirer un argument absolu contre la valeur de la démonstration. C'est, dans chaque cas, affaire d'appréciation ou de mesure.

Sous le bénéfice de ces observations, nous entrons maintenant dans l'exposé des faits.

Production d'une dermatose chronique.

L'exiguïté du local dont nous disposions pour ces expériences nous a empêchés d'opérer sur d'autres animaux que le cobaye et le lapin. Sur le cobaye, nous l'avons dit plus haut, notre microbe est à peu près inoffensif. Injecté à l'état le plus virulent sous la peau, il ne produit pas autre chose qu'une petite tumeur abcédant rapidement, et sans retentissement sur la santé générale. L'effet est à peu près le même que celui qu'on obtient sur le lapin avec le microbe très atténué. Ces résultats, en contradiction complète avec ceux que MM. Depéret et Boinet attribuent à leur microbe, nous ont fait rapidement renoncer au cobaye pour nous adresser au lapin.

Sur celui-ci, les effets sont puissants et multiples. Nous mettrons naturellement en avant celui qui, par son caractère chronique et sa localisation extérieure, se rapproche le plus du clou de Biskra. C'est l'apparition, après 5 ou 6 jours d'incubation, de poussées successives de clous, dont les caractères objectifs, au jugement si compétent de M. le Dr A. Fournier ressemblent à ceux du clou de Biskra chez l'homme. Voici l'histoire du lapin soumis à l'examen de ce savant dermatologiste, qui, après avoir provoqué nos recherches, les a en-

couragées et facilitées avec une complaisance et une libéralité d'esprit dont nous ne saurions trop le remercier.

Ce lapin avait reçu le 29 mars, dans une veine de l'oreille, un centimètre cube d'une culture du microbe dans du bouillon de veau, culture dont la semence avait été empruntée à un autre lapin devenu paralytique et mort après une longue maladie. Nous retrouverons bientôt l'étude de ces effets du microbe, et des conditions d'atténuation auxquels ils correspondent. Le lapin inoculé présentait, le 6 avril, une centaine de petites papules disséminées sur tous les points du corps, principalement aux deux côtés du cou et sur l'arrière-train. Ces papules, en s'agrandissant sont devenues confluentes sur plusieurs points, se sont ulcérées, se sont recouvertes de croûtes de desquamation jaunâtres ou brunâtres, et ont fini par prendre l'aspect de plaques gangréneuses irrégulières, à bords saillants, noires ou grises, ne dépassant pas la profondeur du derme, car elles se déplaçaient facilement avec la peau, en glissant sur les aponévroses musculaires. Puis le travail de réparation a commencé. Les ulcérations les moins étendues ont perdu leurs croûtes qui se sont divisées ou feuilletées, et ont été éliminées peu à peu. Les plus profondes et les plus larges ont donné des escarres sèches et noires, au-dessous desquelles on trouvait un pus caséeux, et qui sont tombées en bloc, laissant plus ou moins épilée la surface atteinte. Cette première poussée de clous a duré 15 jours. Elle a été suivie d'un abcès volumineux dans le tissu conjonctif sous-cutané de l'extérieur de la cuisse droite, abcès qui s'était aussi rempli d'un pus caséeux et qui s'est résorbé peu à peu. Avant que la résorption ne fût complète, une nouvelle poussée de clous s'est faite, principalement sur l'arrière-train. Elle a évolué comme la première, mais elle est restée beaucoup moins grave. Pendant les six semaines qu'a duré en tout la période éruptive de la maladie, l'animal a maigri, son poil s'est hérissé et est devenu terne. Mais il n'a jamais cessé de manger. Vers le 20 mai, il était redevenu vif et avait repris son appétit. Mais le 6 juin on a observé sur lui quelques symptômes de paralysie, et il est mort quelques temps après. Son autopsie a révélé des lésions que nous rencontrerons bientôt à propos d'autres lapins, et en

plus, un abcès en voie de formation, *dans l'épaisseur* de la peau, au niveau du grand trochanter gauche.

Il est clair que cette description n'est pas abolument celle de l'apparition du clou de Biskra chez l'homme. Comment pourrait-il y avoir identité ? Les différences que nous constatons sont d'ordre naturel et physiologique. Il ne suffit pas de les viser, il faut les peser et apprécier aussi les ressemblances. Or, dans les deux cas, nous avons affaire à une dermatose chronique. Les clous ont été, chez notre lapin, plus multiples que chez l'homme, mais ils résultent ici d'une sorte d'inoculation *simultanée* et *intérieure* de tout l'organisme, tandis qu'ils proviennent d'ordinaire,chez l'homme,d'une inoculation *locale* et *extérieure*. Leur évolution a été plus rapide chez le lapin, mais la différence dans le mode d'inoculation y est bien pour quelque chose, et d'ailleurs ce caractère se retrouve dans les clous de Biskra inoculés volontairement à l'homme par divers expérimentateurs. Enfin, le fait que la seconde poussée a été pour le lapin ci-dessus moins grave que la première est d'accord avec la diminution graduelle de la gravité des clous chez l'homme, d'accord aussi avec un fait observé par Weber dans ses tentatives d'inoculation artificielle.

Nous retrouverons du reste, bientôt, d'autres raisons de rapprocher du clou de Biskra certaines autres lésions que ce microbe détermine dans l'organisme du lapin. L'ensemble de ces preuves expérimentales pourrait suffire, à la rigueur, pour le faire considérer comme la *cause* de la maladie dans laquelle il a été rencontré. Mais nous aimons mieux réserver notre affirmation à ce sujet jusqu'au jour où nous aurons réuni deux preuves de plus, celle de la présence du même microbe dans d'autres cas de clou de Biskra, celle de la reproduction de dermatoses chroniques identiques pour le lapin, et analogues pour d'autres espèces, à celle que nous venons de décrire.

Autres maladies produites par le microbe.

En dehors de ses relations avec le clou de Biskra, le microbe que nous étudions présente un intérêt que nous allons nous attacher à mettre maintenant en lumière. Nous venons de voir

qu'il peut vivre dans l'organisme et y provoquer l'apparition d'une maladie chronique. Nous allons voir qu'il peut traduire sa présence par d'autres formes nosologiques ayant si peu de relations soit entre elles, soit avec la forme chronique, qu'on aurait le droit d'en faire des espèces diverses, si on ne les savait réunies par la communauté de cause et d'origine. Chemin faisant, nous reconnaîtrons que ces formes se rattachent plus ou moins à des types fréquemment observés dans la médecine humaine, et dont la relation avec la présence d'un microbe est encore plus ou moins obscure et contestée. Elle sera claire dans le cas qui nous occupe.

Voici d'abord, pour bien fixer le terrain, le récit abrégé de quelques expériences :

Le 26 décembre 1883, on recueille, par une piqûre au doigt du malade dont nous avons parlé plus haut, deux gouttelettes de sang qu'on ensemence dans du bouillon de veau neutralisé. Le 29, le liquide est peuplé de micrococcus en points doubles. Le 2 janvier 1884, on inocule ce liquide de culture à 2 lapins.

L'un, A, reçoit 3 centimètres cubes de liquide en 4 piqûres faites dans la peau de l'abdomen, en se tenant autant que possible dans le voisinage du derme. L'autre, B, reçoit 1 centimètre cube du même liquide dans une veine de l'oreille.

Le lapin A présente le lendemain une lymphangite, très accusée au voisinage des points de piqûre, et s'étendant d'une façon diffuse à toute la paroi abdominale. A cette lymphangite succède un abcès diffus qui s'ouvre le second jour, en produisant une nécrose des tissus. La peau prend une consistance molle et un aspect grisâtre analogue à celui de la gangrène d'hôpital. Puis, à mesure que le sillon d'élimination se forme et devient plus apparent, la portion de peau sphacelée se dessèche en devenant noirâtre, et il se forme une énorme escarre qui se détache peu à peu, emportant avec elle les poils adhérents, pendant qu'au-dessous de cette escarre, et à mesure qu'elle se détache, la réparation se poursuit. L'animal, triste et mangeant peu pendant les 2 à 3 premiers jours, se rétablit assez rapidement et a repris son état normal et son appétit au 4e ou au 5e jour, au moment de l'apparition de l'escarre sèche. A partir de ce moment, il conserve une santé

parfaite pendant six semaines, jusqu'au jour où, le croyant guéri on l'emploie à une autre expérience. Voilà donc notre microbe du clou de Biskra produisant une gangrène avérée, précédée d'un lymphangite. C'est le cas de se rappeler qu'un des complications du clou de Biskra est précisément la lymphangite.

Le lapin B, qui a reçu l'inoculation dans l'oreille, paraît, dans les premières heures, ne pas s'apercevoir de l'opération qu'il a subie, et mange toute la journée comme à l'ordinaire. Mais le soir, il s'accroupit dans un coin de la cage où on le retrouve le lendemain, atteint d'une dyspnée violente, inquiet, agité, essayant de se relever sans pouvoir y parvenir. Il meurt après une série de râles convulsifs, 20 heures après l'inoculation. A l'autopsie, on relève un peu de pleurésie, mais surtout une péricardite intense. Il y a autour du cœur une masse gélatineuse transparente, pesant environ 5 grammes, qui se concrète en un coagulum fibrineux laissant suinter une sérosité limpide. Les poumons sont emphysémateux, mais ne présentent pas extérieurement d'autres lésions. Le foie, la rate, les intestins, sont fortement hyperémiés. L'ensemencement du sang du cœur y démontre la présence du microbe. Dans l'urine, la simple inspection microscopique décèle les micrococcus. Il en est de même pour le liquide du péricarde, ou les globules sont pourtant peu nombreux. Chose singulière, l'ensemencement de la sérosité qui a suinté se montre stérile. Il est clair que le coagulum fibrineux a retenu dans ses mailles les microbes présents.

Dans ce cas, la péricardite apparaît franche, et exempte des complications qu'elle présente quelquefois. Il y avait aussi un peu de pleurésie, mais rien qui rappelle la gangrène observée tout à l'heure.

Nous n'avons pas épuisé la liste des formes nosologiques. Pour produire celles que nous venons de signaler, il faut que la culture du coccus inoculée soit récente, vieille tout au plus de 5 à 6 jours. Quand elle est plus âgée, qu'elle a par exemple trois semaines, les effets ne sont plus les mêmes. L'inoculation sous la peau, au lieu de donner un abcès et une forte gangrène, ne produit plus que de petites tumeurs, du volume d'un

pois chiche ou même moins, se nécrosant à leur extrémité saillante, et renfermant, au-dessous de la calotte solide dont elles se recouvrent alors, un pus crémeux, renfermé dans une sorte de cratère à bords sinueux crénelés et enflammés, qui rappellent certains aspects du clou de Biskra. De son côté, l'inoculation dans une veine passe absolument inaperçue pendant des semaines, et on pourrait croire sauvés les animaux soumis à l'expérience. Mais, bientôt éclatent dans les deux cas des phénomènes nouveaux, dont les faits suivants pourront donner une idée.

Le premier se rapporte à un cas d'inoculation dans l'oreille de 1 centimètre cube d'une culture âgée de 18 jours. L'opération a eu lieu le 16 février. L'animal reste très vif jusqu'au 22. Je le trouve ce jour-là étendu, avec une paraplégie du train postérieur. Peu à peu il se manifeste une voussure concave du dos telle que lorsque le lapin est sur le ventre, les jambes repliées sous lui, ses deux cuisses se lèvent beaucoup au-dessus de la colonne vertébrale à leur niveau, et ressemblent à deux ailes quand on regarde l'animal par derrière. Cette voussure du dos paraît très désagréable à l'animal qui s'étend en travers avec obstination sur un autre lapin malade d'une gangrène dans la même cage, et réussit ainsi à rendre un peu plus rectiligne son épine dorsale. Au bout de 3 semaines, la paraplégie qui n'a jamais été une paralysie complète, et n'a jamais empêché l'animal de se mouvoir péniblement, diminue peu à peu. Lâché au soleil sur une terrasse, le lapin y fait d'abord quelques pas, puis la parcourt tout entière avec une certaine vivacité, en conservant pourtant sa voussure du dos. Son arrière-train, sali et irrité par les excréments que l'animal laissait aller sous lui quand il était paralytique, se nettoie et se répare peu à peu. Le poil seul reste mat et hérissé, et la guérison semble probable, lorsque la paralysie revient et emporte l'animal au bout de 4 à 5 jours, le 2 avril, c'est-à-dire 45 jours après l'inoculation.

L'autopsie révèle une méningite rachidienne s'étendant tout le long de la colonne vertébrale. La moelle est tapissée, surtout sur sa face ventrale, de caillots sanguins. Les vertèbres sont devenues cassantes et presque friables. Toute la partie

spongieuse des vertèbres lombaires est remplie de pus. Le cœur est gonflé et bondé de caillots. Le sang a le caractère asphyxique. Il y a de l'emphysème et des suffusions sanguines dans les poumons. Le reste des organes ne montre que de l'hyperémie. L'urine est peuplée de micrococcus, mais le sang n'en contient pas, et ne féconde même pas du bouillon dans lequel on l'ensemence.

Voici maintenant un cas de paraplégie survenant après une injection sous-cutanée. Le même jour, et avec le même liquide que pour le lapin précédent, on pousse une injection de $0^{cc},5$ dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'abdomen d'un autre lapin. Le lendemain on trouve une lymphangite mal limitée et peu intense autour du point d'inoculation. Puis survient une tumeur dont la portion centrale se nécrose, tandis que le pourtour se couvre de plaques épidermiques en feuillets qui se détachent les unes après les autres. A la fin de février, l'animal semble rétabli. Le 15 mars il est très vif le matin : vers 10 heures, il se met à pousser des cris qui durent bien 5 minutes, et qui appellent l'attention. On le trouve couché sur le flanc, les membres étendus. Au bout de quelques minutes il se relève un peu, mais il est paralysé du train postérieur. Son appétit reste encore bon pendant 2 jours. Puis la paralysie le gagne, et il ne mange plus du tout. Il laisse accumuler sous lui son urine et ses fèces qui ne sont plus moulées. Il en résulte une irritation et des ulcérations qui pourraient devenir gênantes pour l'autopsie. On se décide à le tuer par le chloroforme. Il a, à ce moment, le ventre très gonflé. Toute sensibilité a disparu jusqu'au niveau des genoux. L'autopsie révèle encore comme tout à l'heure une hémorragie rachidienne et la purulence des vertèbres. Le cœur est gonflé mais ne présente pas de caillots. Les poumons sont atélectasiés mais faiblement. En revanche, on trouve dans la cavité abdominale, 200^{cc} de liquide péritonéal, où flottent de fausses membranes, et où le microscope, aidé des réactifs colorants, décèle des micrococcus d'une façon tout à fait sûre. Cette péritonite est le cas normal quand la paralysie survient à la suite d'une inoculation dans la peau de l'abdomen. Rappelons en passant que c'est avec le microbe retiré de ces cas de péritonite qu'on re-

produit le plus facilement la dermatose chronique décrite au commencement de ce travail.

On voit, en résumé, que nous sommes loin, avec ces paraplégies à évolution lente, des maladies aiguës produites par l'inoculation du microbe le plus virulent. Mais nous n'avons encore donné que les formes nosologiques extrêmes. Elles se relient entre elles par des formes intermédiaires où nous allons voir apparaître des affections nouvelles non encore visées, une néphrite purulente et surtout des abcès métastatiques dans le foie, dans les insertions musculaires, dans les parties intra et péri-articulaires et dans les tissus spongieux des épiphyses des os, bref, une série de désordres rappelant les phénomènes pyémiques. Voici un cas où cette relation entre les variations de formes nosologiques et les variations dans l'âge et la virulence du microbe est très nette.

On injecte, le 30 mars, dans la veine de l'oreille d'un lapin, 1 centimètre cube d'une culture faite le 6 février, et conservée depuis ce moment à l'étuve. Le 8 février, 1 centimètre cube de cette culture, poussé dans la veine de l'oreille d'un lapin, l'avait tué en 40 heures. Le 30 mars, elle ne produit aucun effet apparent, même après 4 mois. Le même jour, on y puise de la semence pour féconder un bouillon de veau neutre et concentré. Le 31, le micrococcus s'y est très bien développé. On se sert de cette culture récente pour les 3 expériences suivantes :

I. — Le 1er avril, la culture étant vieille de 48 heures, on en pousse 1 centimètre cube dans la veine de l'oreille de deux lapins qui meurent tous les deux en 19 et 20 heures, le dernier avec des cris convulsifs. L'autopsie révèle dans les deux les lésions ordinaires. Le sang et surtout l'urine contiennent les micrococcus inoculés. Ce même jour, on filtre sur de la porcelaine une partie du liquide inoculé aux deux lapins, et on pousse 2cc, 5 de la liqueur limpide obtenue dans l'oreille d'un 3e lapin, frère des deux précédents. Ce dernier reçoit donc beaucoup plus du liquide de culture, mais point de microbes vivants. L'opération le laisse bien portant, et il était encore en pleine santé au bout de 2 mois. Ce sont donc bien les micrococcus qui ont tué les deux autres.

II. — Le 10 avril, la culture étant vieille de 12 jours, on en pousse un nouveau centimètre cube dans l'oreille d'un lapin qui ne succombe cette fois qu'au bout de 110 heures. Au bout de 48 heures, on a observé chez lui un commencement de paralysie du train postérieur, et de l'inappétence. Au bout de 72 heures, il avait une hémiplégie évidente. Le train droit était plus faible que l'autre. La patte droite de devant était repliée et ne se posait pas à terre quand on essayait de remettre l'animal sur pied. La patte droite de derrière était plus infléchie en dedans que sa congénère, de sorte que l'animal est très peu solide lorsqu'il est debout et que la moindre pression à gauche le jette sur le flanc droit. La sensibilité ou du moins les réflexes ont persisté jusqu'au dernier moment, et ont même paru exaltés dans les dernières heures.

L'autopsie révèle une péricardite peu accentuée, mais il y a dans le cœur un coagulum fibrineux incolore, rappelant les concrétions fibrineuses de l'endocardite. Les poumons présentent de l'œdème et de l'emphysème, celui de gauche est même imperméable à l'air. On relève en outre un peu de méningite hémorragique sur quelques points du dos, en particulier autour du bulbe. La purulence des vertèbres est déjà manifeste, mais ce qu'il y a surtout de nouveau dans ce cas et dans tous les cas pareils, c'est l'apparition d'abcès en divers points du corps. Il y en a sur l'une des apophyses transverses d'une vertèbre du dos, il y en a dans le foie. Les reins présentent en divers points de leur tissu, le long des tubes droits et des nodules de Malpighi, des traînées blanches où le microscope révèle du pus et des micrococcus. L'existence du micrococcus dans le rein n'est pas un phénomène nouveau. Nous en avons souvent signalé dans l'urine, à propos des autopsies déjà mentionnées, et on peut en trouver au microscope dans les tubes droits chez les lapins qui meurent en moins de 20 heures à la suite d'une inoculation très virulente. Mais ils n'ont pas encore eu le temps d'y produire des désordres visibles à l'œil nu, et c'est seulement lorsque la vie a été plus longue et que la mort n'est venue que le 5e ou 6e jour, que la section du rein y montre les abcès que nous mentionnons ici.

III. — Enfin, le 25 avril, avec un centimètre cube de la

même culture, vieille alors de 27 jours, on fait une injection dans la veine de l'oreille d'un lapin qui ne manifeste encore le 5 mai d'autre symptôme de maladie que d'avoir le poil un peu hérissé. Ce symptôme est très sûr et n'échappe pas à un œil un peu exercé. Le 10 mai, en effet, le lapin a un peu de paralysie. Le 11, il a l'inspiration parfaitement silencieuse et normale, mais l'expiration se fait avec bruit et avec un froncement singulier des narines. Il meurt le 12 mai, par conséquent au bout de 17 jours.

Son autopsie ne laisse soupçonner ni péricardite ni pleurésie. L'oreillette gauche est remplie d'un coagulum incolore comme celui que nous mentionnions tout à l'heure. Le cœur droit est vide. On relève divers abcès dans le foie. Il y en a un autre, très volumineux, dans le cartilage sternal. Mais le fait le plus marquant est la purulence du tissu spongieux des vertèbres, ainsi que l'apparition d'une méningite hémorragique sur toute la longueur du canal vertébral. L'urine de cet animal est chargée de microbes. Le sang n'en contient pas. Ce sont là les principaux caractères de la maladie chronique que nous avons rencontrée naguère chez nos lapins paraplégiques.

Ajoutons, pour terminer, que cette culture de 27 jours, qui mettait 17 jours à tuer un lapin, réensemencée dans du bouillon de veau, a donné un liquide dont l'inoculation dans la veine de l'oreille d'un lapin, sous un volume de un centimètre cube, tuait l'animal en 18 heures, avec les désordres que nous connaissons. On était donc revenu à la virulence initiale, et le cycle est complet. Notre microbe a subi ainsi plus de 80 passages successivement au travers des bouillons de culture et des corps de lapins ou de cobayes sans cesser d'être identique à lui-même, ou du moins, puisque nous découvrons qu'il ne reste jamais identique dans tous ses effets, sans perdre sa propriété de revenir à la même virulence lorsqu'on le soumet au mode de culture nécessaire pour cela.

Anatomie pathologique des lésions observées.

Les expériences que nous avons citées dans le courant de ce travail ont été faites pour synthétiser, en les contrôlant, les

résultats d'un grand nombre d'essais, institués un peu au hasard, comme on le fait toujours quand on débute dans une étude. Ces essais, très nombreux, parlent tous dans le même sens, bien qu'ils aient été très variés. L'activité gangréneuse de la culture du microbe, lorsqu'on l'a inoculée sous la peau en divers points du corps, s'est toujours montrée proportionnelle à la rapidité avec laquelle elle amenait la mort, quand on l'introduisait dans une veine. Avec une culture jeune, faite dans un liquide nutritif convenable, on obtient, en injections sous-cutanées, une gangrène grave : par l'introduction de un quart de centimètre cube dans la veine de l'oreille, une mort rapide en moins de 20 heures, avec péricardite, thrombose du cœur, pleurésie et œdème pulmonaire. Quand la culture est plus vieille ou qu'elle a été employée en doses plus faibles, la gangrène diminue de violence et finit par aboutir à un petit bouton gangréneux, la mort à la suite de l'inoculation dans les veines n'est plus aussi rapide, et commence à s'accompagner de désordres dans le rein, de purulence dans les vertèbres et de symptômes de méningite. La péricardite s'efface et devient bientôt nulle. Quand la culture inoculée est encore plus vieille, ou qu'elle est introduite dans le sang en très petites quantités à la fois, comme cela a lieu à la suite d'une inoculation sous-cutanée, les phénomènes principaux de la mort sont une purulence très accusée du tissu spongieux des vertèbres et même des os plats, de l'occipital par exemple, des ostéomyélites des os longs, et corrélativement des méningites hémorragiques.

Quel que soit le mode de mort lente ou rapide de l'animal, son urine contient toujours des micrococcus. Nous n'avons trouvé qu'un seul cas, sur trente expériences de recherches, où l'urine ait été stérile. C'était sur un lapin inoculé avec du virus très atténué, et mort 50 jours seulement après avoir reçu un centimètre cube de culture dans la veine de l'oreille.

Pour le sang, il en est autrement. Quand il a reçu une injection de microbes, entraînant la mort de l'animal en 20 heures, on trouve toujours des micrococcus dans le sang du cœur, quelquefois par une simple observation au microscope, quelquefois seulement par un ensemencement. Mais lorsque la maladie se

prolonge, les microbes disparaissent du sang assez rapidement. On en trouve rarement au bout de 3 jours. Au bout de 7 et 8 jours, il n'y en a plus. On ne les voit reparaître et encore en quantités très faibles, que dans les cas de purulence généralisée, comme nous en avons observé, et dans lesquels, sans parler des abcès entourés d'une membrane pyogénique et disséminés sur les divers points du corps, il n'y avait quasi aucun os qui ne contînt des nombreuses colonies de coccus. Dans ces conditions, le liquide céphalo-rachidien contient aussi toujours des microbes.

Le problème que nous avons à nous poser maintenant est de relier les unes aux autres, et à leur cause unique, ces diverses formes nosologiques, qui ne peuvent évidemment être aussi éloignées dans leur essence qu'elles le sont dans leurs caractères objectifs. Il nous faut, pour cela, étudier de plus près que nous ne l'avons encore fait les lésions des tissus, et avoir recours aux ressources de l'anatomie pathologique.

Dans ce but, on conservait dans l'alcool, à chaque autopsie, les pièces les plus intéressantes pour les examiner. Les coupes étaient faites avec un microtome de Schanze. On employait, lorsque cela était nécessaire, comme liquides colorants, des solutions à 1/2 et 1 0/0 de fuchsine ou de violet de gentiane. La coloration des liquides se faisait par la méthode de Koch, modifiée par Ehrlich. L'emploi de ces moyens rend l'étude très facile, et voici, brièvement résumés, l'ensemble de nos résultats.

Nous examinerons d'abord les cas aigus, provoqués par une inoculation du microbe très virulent dans les veines, et terminés par une mort rapide avec péricardite, thrombose du cœur et apoplexie pulmonaire comme symptômes prédominants.

Cas aigus.

Cœur. — La péricardite et la présence de caillots dans le cœur sont les phénomènes les plus fréquents. On les relève dans les 3/4 de nos autopsies. La péricardite est quelquefois intense. Nous avons trouvé, dans un des cas mortels cités dans ce travail, 5 centimètres cubes de sérosité dans le péricarde,

et le fait n'est pas rare. On trouve alors très souvent le cœur ridé, petit, comprimé et vide. Quelquefois, le cœur gauche est seul dans ce cas, le cœur droit étant rempli de coagulums noirs et massifs. Quelquefois encore, malgré la péricardite, le cœur est gonflé et obstrué par des caillots.

Ces caillots sont quelquefois noirs dans les deux cavités, le sang ayant, d'une manière générale, le caractère asphyxique. Mais souvent, ils sont jaunâtres, ont la translucidité de la corne, et une consistance élastique, presque cartilagineuse. Quand les oreillettes contiennent de ces coagulums fibrineux, elles deviennent transparentes et ressemblent à deux tumeurs blanc jaunâtre, très dilatées et déformant l'aspect général du cœur. Ces caillots remplissent d'une façon si exacte les cavités du cœur, qu'ils en présentent le moule en relief et sont difficiles à en détacher.

Le microscope y montre une substance assez homogène, formant d'épaisses fibres accollées les unes aux autres par un réseau plus ou moins lâche. Les grosses trabécules de fibrine présentent, sur leurs coupes, un canal plus ou moins central, entouré d'une matière homogène, plus ou moins arrondie à la périphérie. Çà et là, dans le réseau, se trouvent dispersés des leucocytes, mais on n'y trouve pas de globules rouges.

Les mêmes coagulums fibrineux, mais moins compactes, se retrouvent dans tous les grands vaisseaux, même artériels. L'aorte surtout en contient, mais n'en est pas tout à fait obstrué. Il en est de même des artères carotides et iliaques, mais ce sont surtout les veines qui en sont remplies. Ici, les caillots ne sont pas si incolores, ils contiennent plus ou moins de globules rouges, de sorte que leur couleur se marbre de rose ou devient même rouge foncé. Enfin on trouve dans tout le système circulatoire, même dans les capillaires, surtout dans ceux du poumon, des réseaux fibrineux qui élargissent et gonflent les vaisseaux.

Sang. — En outre des coagulums semi-transparents ou opaques dont nous venons de parler, le sang présente presque toujours le caractère qu'il possède dans les maladies infectieuses, c'est-à-dire qu'il est rouge brun foncé, et que le sérum lui-même est fortement coloré. Quelquefois, il laisse se

séparer ses globules qui tombent au fond du vase, sans coagulation. Dans tous les cas, le microscope y décèle une diminution plus ou moins notable dans le nombre des globules rouges. Beaucoup de ceux-ci sont évidemment en voie de disparition, Leur hémoglobine s'extravase, leur couleur devient de plus en plus pâle, leurs contours de moins en moins visibles. En même temps le sérum perd une teinte plus ou moins foncée d'hémoglobine dissoute.

Les coupes microscopiques des préparations conservées dans l'alcool ramènent à la même conclusion. Elles montrent dans les petits vaisseaux un ensemble caractéristique de fibrine et d'hémoglobine primitivement dissoute, et reprécipitée à l'état solide par l'action de l'alcool.

Cette hémoglobine forme quelquefois des nappes irrégulières, à contours sinueux et arrondis, empâtant des stromas de globules rouges qui y prennent l'aspect de vacuoles, tant ils sont pâles et noyés dans la masse plus fortement colorée qui en fait disparaître le contour. D'autres fois, l'hémoglobine est en gouttelettes rondes, de diamètre variant entre $0_\mu 5$ et 2_μ ou 3_μ, tapissant les parois des vaisseaux. Les plus petites pourraient être prises pour des micrococcus, n'était leur couleur et l'impossibilité de les colorer par du violet de gentiane. Les plus grandes, quelquefois rondes, quelquefois crénelées, ne se distinguent pas facilement des microcytes. Elles s'accumulent surtout dans les cavités irrégulières des vaisseaux du poumon par exemple, mais on les trouve d'ordinaire mélangées aux globules rouges.

Enfin l'hémoglobine se présente encore sous la forme de grands cristaux aiguillés, réunis en plaques striées ou en raquettes. Toutes ces formes ne sont sans doute que le résultat de l'action *post mortem* de l'alcool. Mais elles témoignent au moins qu'au moment de la mort, il y avait, en solution dans le sérum, de l'hémoglobine provenant de la destruction des globules.

Une dernière preuve de l'altération du sang est la présence, dans les mêmes petits vaisseaux où nous venons de trouver l'hémoglobine, de trabécules de fibrine tantôt isolées, tantôt en réseaux à mailles nombreuses. Ces trabécules sont même

quelquefois recouvertes d'une sorte de vernis d'hémoglobine déposée à leur surface. Cette couche superficielle est tantôt régulière, tantôt elle se renfle irrégulièrement en divers points par des dépôts latéraux. Dans ces réseaux fibrineux, à fils épaissis par le dépôt d'hémoglobine, on trouve toutes les modifications des globules rouges dont nous parlions en commençant, et des globules blancs.

Poumons. — Les poumons sont le plus souvent fortement hyperémiés, quelquefois œdémateux, et absolument imperméables pour l'air. Il y a alors des extravasations sanguines formant à la surface soit un semis de points noirs, soit des taches rondes ou même de larges plaques d'un rouge noirâtre. L'étude microscopique y révèle les altérations du sang déjà décrites dans les vaisseaux. L'épithélium des alvéoles est très souvent hyperplasié, et accumulé dans les alvéoles mêmes. Perdus entre les cellules épithéliales, ou tapissant les parois alvéolaires, on trouve fréquemment des micrococcus en glœas.

Reins. — Les reins sont aussi hyperémiés, les vaisseaux dilatés, remplis de globules rouges et de filaments de fibrine. Un assez grand nombre de tubes urinaires droits sont remplis de boudins glœiques de micrococcus assez régulièrement cylindriques. D'autres cylindres moins longs, et constitués par une masse homogène médiocrement réfringente et transparente, sont les *cylindres de globuline* de Landois.

L'épithélium des tubes se trouve d'ordinaire dans l'état décrit par Virchow sous le nom de gonflement trouble (*Trübe Schwellung*). Sur plusieurs points, il est détaché des parois, le protoplasme des cellules est granuleux et désagrégé, et le tout est pris dans un réseau fibrineux à mailles assez larges. Lorsque la mort de l'animal n'est survenue qu'au bout de 2 à 3 jours, on trouve de petits abcès dans les tubes. Sur un lapin qui avait survécu 40 heures à une inoculation dans une veine de l'oreille, il s'était formé de petits abcès miliaires, surtout autour des tubes urinaires renfermant des boudins de micrococcus. Au voisinage des glœas de microbes, les noyaux des cellules blanches étaient fendus et comme brisés en plusieurs morceaux irréguliers. Il est probable qu'une partie de ces abcès s'était développée dans les tubes urinaires mêmes, car

on pouvait encore distinguer les boudins de micrococcus cohérents, présentant le moule des tubes urinaires dans la masse même de l'abcès. Nous avons vu plus haut que ces abcès étaient quelquefois visibles à l'œil nu, et formaient des traînées blanchâtres suivant le parcours des tubes droits, depuis la substance corticale jusque dans les bassinets.

L'urine, plus ou moins trouble, contient toujours, nous l'avons dit, des micrococcus en points doubles et en glœas. Elle est d'ordinaire neutre, et contient des proportions normales d'urée. On n'y trouve pas non plus d'albumine. Son opacité et le dépôt blanc qu'elle donne par le repos, sont dus à des cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien, à des débris épithéliaux de la vessie et des reins, à des flocons de mucus vésical, et enfin aux micrococcus réunis en glœas par une glaire très résistante. Quelquefois les glœas forment, à eux seuls, tout le dépôt. Dans le cas d'un lapin mort 3 heures seulement après une inoculation de 1 centimètre cube dans une veine de l'oreille, avec les symptômes cardiaques de la maladie aiguë, mais avec une rapidité restée inexpliquée, l'urine était limpide, ne contenait pas de micrococcus visibles au microscope, et son ensemencement dans du bouillon de veau est resté stérile. Ceci prouve qu'il faut un certain temps pour l'envahissement du rein, même lorsqu'on lance directement les coccus dans la circulation générale.

Rate. — La rate est presque toujours un peu hyperémiée. Mais à cela près, son aspect et sa consistance sont normales. On n'y rencontre que rarement des micrococcus.

Foie. — Dans les cas aigus, le foie reste aussi inaltéré. On n'y voit apparaître des abcès que dans les cas chroniques, auxquels nous arrivons maintenant.

Cas chroniques.

Les cas chroniques, nous l'avons vu, s'observent soit après l'introduction dans les veines de virus atténué ou en très faible proportion, soit par injection sous-cutanée de ce même virus bénin dans les mêmes conditions. Mais leurs formes

sont extrêmement variées suivant le lieu, la forme et la virulence de l'inoculation. Les injections sous-cutanées provoquent une gangrène plus ou moins étendue de la région dans laquelle elles sont faites. En injectant quelques gouttes de liquide entre la peau et le cartilage de l'oreille, au niveau de la jonction des deux veines principales de cet organe, nous avons pu en faire tomber la moitié à la suite d'un gonflement œdémateux qui en avait quadruplé l'épaisseur. De même en poussant 1/4 de centimètre cube dans les muscles abdominaux d'un lapin, nous avons pu en amener la destruction locale sur un ovale ayant 8 centimètres de long sur son plus grand diamètre, 6 sur son plus court, et produire ainsi une éventration par laquelle faisait saillie une hernie intestinale ayant le volume d'une grosse orange. Lorsque, au contraire, le microbe injecté sous la peau est très atténué, tout se réduit à un bouton gangréneux qui guérit vite. Mais, à cette réaction locale modérée, correspond plus facilement la pénétration et la conservation du microbe dans l'organisme, et tandis que les fortes gangrènes se terminent par un retour complet à la santé, les gangrènes modérées aboutissent d'ordinaire au même terme que les inoculations de virus atténué dans les veines, c'est-à-dire à ces phénomènes de paraplégie et de paralysie dont nous devons faire maintenant l'étude anatomo-pathologique.

Rappelons d'abord les faits généraux que nous avons observés dans une douzaine d'expériences dont nous n'avons cité que quelques-unes.

Le fait le plus constant des cas chroniques est une paraplégie du train postérieur, survenant tantôt brusquement, précédée et annoncée quelquefois par des attaques durant quelques minutes, après lesquelles l'animal se rétablit jusqu'au prochain accès. Nous avons vu qu'il y avait quelquefois hémiplégie. Cette paralysie s'accompagne bientôt de la perte de la sensibilité, puis elle s'étend, gagne d'abord les sphincters de l'anus et de la vessie, ensuite les intestins côlon et rectum. L'animal laisse aller sous lui des excréments à peine moulés, dont le contact irrite la peau. La vessie se dilate énormément en refoulant les masses intestinales et grossissant le ventre. La mort survient alors assez rapidement, sans doute par suite

d'une urémie. Le temps total de l'évolution du procès morbide n'a jamais dépassé 80 jours dans nos essais.

En même temps que ces symptômes de paralysie, on remarque quelquefois que le lapin évite de poser une patte sur le sol, ou qu'il reste toujours sur le côté sans être paralysé, ou que son cou devient raide et immobile. On peut alors, à peu près sûrement, diagnostiquer des abcès des articulations ou de la colonne vertébrale.

Il arrive aussi quelquefois que le lapin, après être resté plusieurs semaines sans se ressentir en apparence de l'opération, est brusquement saisi d'une paralysie générale ou localisée des membres, comme après une hémorragie cérébrale. Il pousse alors quelquefois des cris violents. Nous en avons vu mourir avec les symptômes de la méningite rachidienne et de la compression du bulbe, contracture des membres, raideur du cou, et cris analogues aux miaulements d'un jeune chat.

Tous ces symptômes divers peuvent se produire simultanément ou successivement, alterner dans un ordre quelconque, et donner à la maladie des facies tout à fait différents. Mais nous allons voir que partout la même cause est en jeu, et que les variations tiennent uniquement à la place choisie par les micrococcus pour se développer dans l'organisme.

Nous pouvons être très brefs au sujet de l'anatomie pathologique des organes déjà étudiés à propos des cas aigus.

Cœur. — Le cœur ne présente jamais de péricardite. Il est quelquefois normal d'aspect ; le plus souvent, il est gonflé de caillots tantôt blancs et translucides, tantôt rouge noirâtres comme ceux que nous avons décrits. L'étude microscopique du sang témoigne des mêmes changements que dans les cas aigus.

Poumons. — Les poumons présentent aussi les œdèmes, emphysèmes des bords, et extravasations sanguines que nous connaissons déjà comme se reliant aux thromboses du cœur. Mais en outre de l'hyperplasie de l'épithélium des alvéoles, on y constate quelquefois une hyperplasie des cellules conjonctives dans le tissu interalvéolaire.

Reins. — Les reins présentent les mêmes affections que dans les cas aigus : cylindres globulinoïdes, épithéliums gra-

nuleux, etc.; mais d'une façon plus accusée. Aussi la surface de la coupe du rein, vue à l'œil nu, est pâle, quoique l'hyperémie de l'organe soit bien marquée. Les micrococcus ne se trouvent plus en amas à forme de boudins; on ne les rencontre qu'en petites quantités, mais ils existent toujours. L'urine en a toujours présenté, et s'est toujours montrée féconde à l'ensemensement, sauf dans le cas unique dont nous avons parlé. Cette urine, par suite de la paralysie des sphincters, est souvent en volume considérable, 100 ou 200 centimètres cubes. Elle est faiblement acide ou neutre. Nous avons dit que le microbe n'est pas un ferment de l'urée.

Rate. — La rate ne présente guère autre chose que l'hyperémie constatée dans les cas aigus.

Foie. — Le foie est aussi quelquefois simplement hyperémié. Mais il présente souvent des abcès. Ces abcès sont le plus souvent miliaires et plus abondantes à la surface de l'organe que dans ses profondeurs. Dans un cas, la partie supérieure du lobe antérieur gauche en présentait plusieurs plus volumineux, sinueux, communiquant entre eux, et contenant du pus épais, caséeux, qui est le pus habituel du lapin. Ils étaient entourés d'une forte membrane pyogénique, et contenaient en outre des globules de pus, une assez grande quantité de micrococcus par groupes de 2 ou de 4 globules. Dans la région correspondante aux abcès, le péritoine était enflammé et adhérait à la face inférieure du diaphragme.

Intestins. — Les intestins n'ont pas montré, jusqu'ici, de lésions constantes. Une fois, précisément pour le lapin de la page 119, les gros intestins et la partie inférieure des intestins grêles étaient énormément dilatés, et remplis d'excréments non moulés, avec disparition des « fasciæ » et des « haustræ », à la suite, sans doute, d'une paralysie dans la membrane musculaire. Il y avait aussi une dizaine de petits ulcères, de grandeur variable entre un grain de millet et 2 centimètres de diamètre, sur le gros intestin, dans la grande circonvolution et sur le côlon descendant. Ces ulcères étaient noir grisâtre. Ils formaient une petite dépression à l'intérieur et une petite éminence à l'extérieur du gros intestin, et cette éminence était recouverte d'une fausse membrane assez ré-

sistante. Rappelons-nous que dans ce cas il y avait péritonite, avec 200 centimètres cubes environ de liquide péritonéal baignant les intestins. La portion correspondante de l'intestin était nécrosée, et la nécrose était même en voie de réparation, car à son pourtour on trouvait le sillon d'élimination, très reconnaissable, assez hyperémié. Il semble difficile de ne pas voir là un cas de gangrène de la paroi intestinale.

Os et articulations. — C'est ici que nous allons trouver les phénomènes morbides les plus accentués. La partie spongieuse des os longs et surtout des vertèbres paraît, par places, moins rouge qu'à l'ordinaire, pâle, même jaunâtre d'un jaune purulent. Parfois on découvre des taches jaunes disséminées sur un fond rouge. Les trabécules osseuses du corps des vertèbres sont en même temps raréfiées, et les cavités considérablement agrandies. Dans les os longs des membres, c'est la partie spongieuse des épiphyses qui est surtout altérée. On y trouve de vrais abcès diffus de la grosseur d'un pois, avec raréfaction de la partie spongieuse. Les alentours sont blanc jaunâtre, jusqu'à la moitié, au tiers de la diaphyse. La moelle elle-même est ramollie par places, contient du pus et des micrococcus. Toutefois cette moelle elle-même semble un mauvais terrain pour le microbe, car, dans un cas, l'ensemencement d'un fragment de moelle purulente n'a pu féconder un bouillon pourtant très nutritif.

On retrouve des abcès de même nature dans le corps spongieux des vertèbres. Ce corps spongieux, chez le lapin sain, n'est pas partout recouvert de la couche éburnée. Il communique avec le canal vertébral, sur toute la longueur de la colonne vertébrale, par des ouvertures, petites dans les vertèbres cervicales, mais dont le diamètre augmente à mesure qu'on approche des vertèbres lombaires. Ces fenêtres ne sont fermées que par le ligament longitudinal postérieur et par une membrane périostique très mince. Ce périoste est très souvent corrodé chez les lapins malades, et on trouve alors audessous du ligament une masse purulente formée de leucocytes granuleux de diverses grandeurs, de micrococcus tantôt en glœas, tantôt par groupes de 2 granules, tantôt par 4 globules associés dans le genre de la *sarcina*. Il y a en outre des glo-

bules rouges en proportion plus ou moins sensible, ayant au plus haut degré le caractère visqueux et diffluent.

Ce sont tantôt les vertèbres lombaires qui sont les plus atteintes par la purulence, et alors il y a surtout paralysie du train postérieur ; tantôt au contraire les vertèbres cervicales et dorsales. La suppuration peut pénétrer profondément dans les apophyses épineuses et transverses. Nous avons même relevé un cas de suppuration très marquée entre les deux tables de l'occipital. Nous insisterons bientôt sur l'effet que peut produire cette purulence survenant autour du cerveau et de la moelle épinière.

Enfin on retrouve autour des articulations, aux insertions musculaires, des abcès analogues à ceux que nous avons signalés dans le foie et que nous avons rencontrés dans le corps spongieux des os. On en trouve d'autres adhérents au péritoine ou aux tuniques artérielles. A envisager leur situation générale, il semble que le tissu conjonctif soit, de tous les tissus, le plus favorable à l'évolution de notre coccus, et celui qui réagit le plus énergiquement contre l'invasion du parasite par la formation d'abcès incapsulés dans une forte membrane pyogène.

Les abcès péri-articulaires sont sinueux, plus ou moins diffus, et entourent une partie plus ou moins grande de l'articulation. Le pus en est caséeux, le tissu environnant est formé de fortes lamelles fibreuses, la membrane capsulaire est très épaisse. Ces abcès, comme tous les abcès mentionnés ci-dessus, contiennent des leucocytes granuleux, à noyaux segmentés, et des micrococcus isolés ou en petits glœas. Mais leur ensemencement est le plus souvent stérile quand ils sont bien encapsulés. Ceux des vertèbres sont au contraire toujours féconds.

Dans un cas, la cavité de l'articulation huméro-scapulaire avait été perforée. Il y avait aussi un abcès dans la masse spongieuse de la tête de l'humérus. Cet os avait-il présenté l'affection primaire, et l'abcès péri-articulaire était-il consécutif? était-ce l'inverse qui s'était produit? c'est ce que l'examen histologique n'a pas permis de décider. Un autre abcès s'était formé dans l'articulation d'une des vertèbres du cou.

Il était gros comme une noisette et faisait saillie dans le canal vertébral. Il était du reste enfermé dans une membrane capsulaire très épaisse, et devait produire, à chaque mouvement de l'animal, une pression mécanique de la moelle épinière. Aussi l'animal avait-il le cou raide pendant la vie, et a-t-on trouvé, à l'autopsie, la moelle un peu ramollie au niveau de l'abcès. Par devant, l'articulation vertébrale était recouverte d'une très forte couche de tissu tendineux. Ici aussi la partie spongieuse des vertèbres était très atteinte.

Moelle épinière. — La moelle épinière ne paraît pas atteinte d'une façon sensible. Elle est un peu plus molle et hyperémiée qu'à l'ordinaire dans la région lombaire, quand il y a paraplégie et purulence du corps des vertèbres à ce niveau, mais on n'y trouve nulle part ni lésion grave, ni micrococcus. Il est clair qu'elle n'est pas un bon milieu de culture pour le parasite.

Au contraire, la dure-mère et l'arachnoïde montrent des amas de leucocytes en hyperplasie, allant jusqu'à la formation de pus. Cette formation purulente est très accusée, dans le cas de la paralysie du train postérieur, sur la partie lombaire et sur la gaine des nerfs sortant du canal vertébral dans cette région, mais on la trouve aussi sur tous les points de la colonne vertébrale.

Outre ces amas de leucocytes, les méninges présentent souvent des hémorragies locales, formant des coagulums rouges, divers de forme et d'étendue, sur le trajet des vaisseaux.

Le liquide cérébro-spinal est souvent augmenté en quantité. Il est assez limpide, mais on y trouve des micrococcus et des leucocytes, et son ensemencement est presque toujours fécond. En l'aspirant au moyen d'un tube on voit parfois une portion sanguinolente succéder à une portion tout à fait incolore. Il y a donc quelquefois des hémorragies dans le canal vertébral. Dans une autopsie, nous avons trouvé un abcès dans le rocher droit qui avait corrodé un des sinus veineux, et l'animal était mort d'une hémorragie foudroyante. Dans ce cas, tout le cana vertébral était plein de sang.

Relations entre les divers procès morbides produits par le microbe.

Maintenant que nous avons éclairé la question de *cause*, et décrit les effets divers qu'amènent les divers modes d'introduction de cette *cause* dans l'organisme, il nous reste à rechercher comment cette cause peut produire ces effets, à scruter le mécanisme qui rattache les uns à l'autre, et amène, suivant les cas, la mort ou la guérison. C'est un sujet à la fois important et difficile, sur lequel nous ne sommes pas encore très avancés. Nous n'en estimons pas moins que les détails qui vont suivre ont leur importance.

On peut résumer tout ce que nous avons appris en disant que l'introduction, en proportions convenables, du microbe très virulent dans les veines amène une mort rapide avec inflammation des séreuses du cœur et thrombose de cet organe, que l'introduction mitigée dans le sang de ce même microbe virulent, telle qu'elle se fait dans le cas de l'injection sous-cutanée, ou l'introduction par une voie quelconque du microbe atténué produit une inflammation des séreuses de la moelle épinière, et en outre, dans la grande majorité des cas, la thrombose du cœur et des vaisseaux déjà signalée.

Cette thrombose est donc commune aux cas chroniques et aux cas aigus. Étudions-la dans ces derniers, spécialement dans ceux qui se terminent par la mort en moins de 20 heures. Elle est alors un effet direct de la multiplication du microbe dans l'organisme. Le liquide inoculé intervient en effet surtout comme semence. Ce qui le prouve, c'est qu'on peut en faire varier beaucoup la dose sans changer grand'chose aux phénomènes et à la rapidité de la mort. Dans une de nos expériences, 3 lapins jeunes et de la même portée ont reçu, au même moment, $0^{cc},25$, $0^{cc},5$ et 1^{cc} de la même culture très virulente. Les deux derniers sont morts en 18 heures, le premier en 19 heures. Ils avaient tous trois de la péricardite, un épanchement abondant de liquide pleurétique transparent et rosé, et de la thrombose du cœur et des vaisseaux.

Or, ces thromboses, MM. Kohler et Naunyn ont montré

qu'on pouvait les produire instantanément, en injectant dans les veines d'un animal un peu de son sang, préalablement chauffé un peu au-dessus de 52°, et où, par suite de cette opération, l'hémoglobine est séparée des globules rouges pour entrer en solution dans le sérum, Cela nous a fait penser à rechercher si le microbe, en se multipliant dans le sang où on le retrouve toujours au moment de l'autopsie, n'avait pas la faculté de produire une dissolution de l'hémoglobine des globules sur le lapin vivant.

Pour le savoir, nous avons introduit 5 centimètres cubes de sang frais dans deux tubes à essais flambés, et avec les précautions nécessaires pour éviter l'intervention des germes extérieurs. Nous avons alors ajouté dans l'un 1 centimètre cube d'une culture de micrococcus, précisément celle qui nous a servi à nos expériences de la page 120 sur la diminution de virulence avec le temps, et qui, à ce moment, tuait un lapin en 18 heures. Dans l'autre, nous avons fait passer une égale quantité du bouillon de veau stérilisé qui avait servi à faire la culture. Les deux tubes ont été mis, côte à côte, à l'étuve à 30°.

Onze heures après, le sang en contact avec les microbes était rouge noirâtre dans toute son épaisseur. Au fond se trouvait un petit caillot très mou de la même couleur. Au microscope, on ne trouvait plus de globules rouges intacts; on ne voyait que des masses rondes, à contours à peine visibles, sans aucune coloration. On y rencontrait en outre des trabécules de fibrine.

Dans le sang mélangé au bouillon comme expérience de contrôle, le coagulum était, au contraire, de couleur et de consistance normale. Il était en haut et occupait la moitié de la hauteur du mélange. La couche inférieure était formée de sérum pur, de couleur normale, et transparent. Les globules étaient normaux. Beaucoup étaient même sans crénelures. Le bouillon de veau concentré et neutre, disons-le en passant, conserve la forme et l'aspect des globules d'une façon tout à fait remarquable, et ce n'est qu'au bout de quelques jours qu'il se colore à leur contact.

Après 4 jours de plus, il n'y avait guère de changements

nouveaux. Dans le premier tube, il s'était seulement formé des cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien. Dans le second, le coagulum s'était rétracté. Mais la différence dans les colorations des deux tubes était restée la même, de même que dans l'aspect des globules. On pouvait donc conclure que le microbe produit l'extravasion de l'hémoglobine des globules et par là, une thrombose mortelle pour l'animal.

Ceci explique à la fois l'existence et la courte durée de la période qui sépare l'inoculation de la mort. Il faut au microbe le temps de se multiplier dans l'organisme, mais il ne lui faut que cela. La quantité versée par l'inoculation, ne joue, nous l'avons vu, qu'un rôle secondaire, à la condition de dépasser un certain minimum. Peut-être intervient-elle plus activement lorsque la virulence est très grande, et l'animal déjà un peu affaibli. Ce sont ces conditions qui se trouvaient réalisées, l'une par notre fait, l'autre par le hasard, dans le cas de ce lapin mort en 3 heures des suites de l'inoculation dans une veine de l'oreille, et que nous avons mentionné plus haut. Il était tellement faible qu'en lui poussant l'injection, nous avions toujours peur de le voir mourir entre nos mains, tandis qu'un lapin normal la supporte sans paraître s'en apercevoir, et revient de suite à ses allures ordinaires. Dans ces cas exceptionnels, on doit se rapprocher et on se rapproche en effet davantage de l'instantanéité d'action que MM. Kohler et Naunyn ont observée dans leurs expériences.

Quoi qu'il en soit, la thrombose est d'ordinaire plus lente à devenir complète, et la formation de caillots blancs, la dilatation des veines, la dyspnée de l'animal, la rupture des vaisseaux pulmonaires témoignent que ce n'est que peu à peu que le sang arrive à ne plus pouvoir circuler.

Le mécanisme de la mort rapide dans les cas aigus se trouve ainsi éclairé ou plutôt ramené à la solution de la question suivante, d'ordre plus général : Pourquoi et par quoi le microbe provoque-t-il la dislocation des globules sanguins? Nous allons pénétrer un peu dans cette question en étudiant le mécanisme de la mort survenant dans les cas chroniques.

Ici l'explication qui nous a servi pour les cas aigus n'est plus acceptable, parce que les microbes qui y jouent le

principal rôle ont toujours disparu du sang au moment de la mort. D'une manière générale, le microbe s'atténue peu à peu dans l'organisme, au contraire d'une foule d'autres qui y exaltent leur virulence. C'est ce que prouvent quelques-uns des faits que nous avons énumérés, par exemple l'impossibilité de trouver dans un abcès clos une semence féconde du microbe qu'il contient. C'est à la suite de ces atténuations amenées par le temps, et de la mort du microbe, que se fait la guérison dans les cas qui ont cette issue; mais il y a deux points dans l'organisme où le microbe se conserve à l'état vivant et résiste plus qu'en tous les autres. C'est d'un côté, l'urine sorte de liquide mort, qui forme nous l'avons vu, un milieu excellent pour le coccus; c'est, de l'autre, le tissu spongieux des os, où la vie est peu active. Aussi avons-nous trouvé dans les vertèbres des colonies florissantes, lorsque le sang était depuis longtemps débarrassé de ses parasites.

Pourtant, même dans ces cas de suppurations vertébrales et de paralysies consécutives, nous avons vu reparaître la mort avec thrombose du cœur des cas aigus. Il faut donc que la matière, quelle qu'elle soit, qui produit l'extravasion de l'hémoglobine ne reste pas au contact ou dans l'intérieur du globule du micrococcus. Il faut qu'elle entre en solution dans le liquide qui le baigne, et que produite par lui en un point quelconque de l'organisme, elle puisse être charriée, en dehors de tout microbe, pour aller ailleurs produire dans le sang son effet normal de coagulation. Rappelons-nous que déjà, dans le tissu osseux de la vertèbre, elle amène la diffluence du globule.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons ajouté aux deux tubes d'essai dont nous avons parlé plus haut un troisième tube dans lequel nous avons mis 5^{cc} de sang frais en contact avec 1^{cc} de la même culture de micrococcus, filtrée sur un filtre de porcelaine, débarrassée par là de ses globules vivants, mais renfermant tous les éléments en dissolution qu'ils y avaient sécrétés. Examiné après 11 heures passées à 30°, au même moment que les premiers, ce mélange contenait un coagulum mou, *rouge foncé*, dont la teinte était pourtant moins intense que celle du mélange où étaient in-

tervenus les microbes. Il n'y restait plus qu'un très petit nombre de globules rouges, tous gonflés et devenus sphériques. Les squelettes de globules étaient au contraire très nombreux, à contours à peine visibles, et le sérum, coloré en rouge, contenait après 4 jours beaucoup de cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien. La différence était très grande avec le mélange de sang et de bouillon pur. Les plus grandes ressemblances existaient, par contre, avec le sang mélangé du bouillon où avaient vécu les microbes. On peut donc conclure de là que le liquide de culture débarrassé de ces micrococcus contient ce qu'il faut pour produire la destruction des globules et la dissolution de leur hémoglobine. Il le fait moins énergiquement qu'un liquide peuplé de coccus, mais il le fait, et c'est là l'essentiel.

On comprend donc que les matières constamment versées dans la circulation par les colonies de microbes vivant en différents point de l'organisme puissent y provoquer, comme tout à l'heure une thrombose fatale, rapide surtout dans les derniers moments, lorsque la paralysie des membres, des muscles ou de la vessie ralentit ou supprime les causes de résistance ou d'élimination naturelle que tout organisme vivant oppose à l'accumulation de son toxique.

Cette paralysie elle-même se rattache très simplement à la présence du microbe. Nous avons vu qu'il ne fallait pas en chercher l'origine dans une lésion de la moelle épinière, où nous n'avons trouvé qu'une légère hyperémie et un ramollisssement peu accentué dans la région lombaire. Au contraire, les hyperplasies cellulaires et la présence de micrococcus sur la dure-mère et sur l'arachnoïde expliquent suffisamment tous les symptômes observés. Elles présentent les substrata anatomo-pathologiques d'une inflammation chronique de ces membranes, et c'est à une inflammation de même nature dans les séreuses que nous pouvons rapporter la péricardite, la pleurésie et la péritonite que nous avons si fréquemment observées.

La prédominance chez le lapin de la paraplégie des membres postérieurs serait alors en rapport avec le fait anatomique signalé dans le courant de ce travail, que les ouvertures mettant en communication la partie spongieuse des vertèbres

avec le canal vertébral sont beaucoup plus grandes dans les vertèbres lombaires que dans les autres. Elles s'élargissent encore davantage par l'ostéite raréfiante que la suppuration amène dans l'os. La communication est donc plus facile et plus directe en ces points entre les méninges et les liquides plus ou moins irritants produits par les micrococcus, ou les coccus eux-mêmes. L'irritation des séreuses n'exige pas en effet le contact des microbes, car nous avons vu que le liquide céphalo-rachidien était quelquefois stérile. Il est clair qu'ici, comme à propos des thromboses, le microbe agit par l'une de ces sécrétions solubles dans l'eau.

Nous bornons ici le résumé de nos premières expériences. Si elles ne nous ont pas conduits à trancher absolument la question de relation entre le clou de Biskra et le microbe que nous y avons trouvé, elles rendent cette relation très vraisemblable et en font dépendre la preuve d'un petit nombre de constatations faciles à réaliser, et que seule la rareté des clous de Biskra en France nous a empéchés de faire. Mais en outre de cet intérêt tout spécial, nos expériences ont, si nous ne nous trompons, un intérêt général en montrant de quelles variations imprévues dans la forme nosologique peuvent s'accompagner les variations imprévues dans la virulence du microbe. Elles permettent d'affirmer, contrairement à une opinion qui semble s'établir solidement dans beaucoup d'esprits, que des maladies diverses peuvent très bien être produites par un même microbe. Nous espérons montrer bientôt qu'il y a inversement des affections identiques en apparence produites par des microbes différents.

BIBLIOGRAPHIE.

POGGIOLI, *Thèse de Paris*. Essai sur le bouton de Biskra, 1847.

BEDICH, *Thèse de Paris*. Essai de topographie médicale de Biskra, 1849.

Le rédacteur du *Recueil des mémoires de médecine et de chirurgie militaires*, 1850.

CECCALDI, Même recueil, 1853. MASSIP, id., 1853.

WEISS, *Gazette médicale de Strasbourg*, juin 1855, n° 19.

NELTER, De l'étiologie et de la nature de l'affection connue sous le nom de bouton de Biskra, Strasbourg, 1856.

CASTAING, *Recueil des mémoires de médecine milit.*, 1862, t. 8.

ALIX, Clou de Biskra, même recueil, 1870, p. 109.

WEBER, Étude sur le clou de Biskra, même recueil, 1876, p. 44.

VANDYKE-CARTER, Notes on the bouton of Biskra, *Medico chirurgical transactions*, 1876, vol. 59, p. 119.

VANDYKE-CARTER, *The Lancet*, 1877, 28 avril.

LAVERAN, *Ann. de dermatologie*, 1880, t. 1, p. 173.

GALY-BRIULAT, *Thèse de Paris*, 1882.

DEPÉRET et BOINET, Du bouton de Gavsa au camp de Sathonay, *Lyon médical*, 20 avril 1884, et *Archives de médecine et de pharmacie milit.*, 1884. p. 321.

III

RECHERCHES SUR LES SUBSTANCES ANTISEPTIQUES ET DES CONSÉQUENCES QUI EN RÉSULTENT POUR LA PRATIQUE CHIRURGICALE,

Par M. **B. RATIMOFF**

Depuis que la doctrine microbienne a envahi de plus en plus l'étude des maladies contagieuses, la connaissance des antiseptiques a pris un intérêt d'une grande importance; aussi a-t-elle servi de sujet à beaucoup de travaux dans ces dernières années.

Les recherches entreprises sur le pouvoir germicide des antiseptiques sont si nombreuses qu'il serait trop long ici d'en faire la revue historique. Je serai donc bref même en ce qui concerne les travaux les plus récents.

Bucholtz [1] est un des premiers auteurs qui ont cherché à appliquer à cette étude une méthode exacte, faisant toutes ses expériences dans un liquide convenable et avec des microbes définis (les bactéries de l'infusion de tabac). A la fin de son travail il a fait l'hypothèse, déjà soutenue par divers auteurs, que l'identité morphologique des bactéries ne prouve nullement leur identité physiologique. Il a soutenu, en outre, que les antiseptiques agissent plus ou moins énergiquement sur les bactéries, selon le liquide où elles sont cultivées.

[1] Bucholtz, Antiseptica und Bacterien (*Archiv für expérim. Patholog.* 1875, *p.* 1-81).

P. Kühn [1] et Th... Haberkorn [2] contrôlèrent ces opinions et les confirmèrent pleinement. Les tableaux dressés par ces auteurs montrent qu'il faut des doses notablement différentes d'un même antiseptique, pour détruire les bactéries nées dans les divers liquides de culture.

Un mémoire important est celui de N. Jalan de la Croix [3] paru en 1881. En poursuivant la même idée il a repris les expériences des auteurs précédents (ses travaux ont été faits sous la direction du professeur Dragendorff, à l'Institut anatomo-pathologique de Dorpat) et est arrivé aux conclusions suivantes :

1° Les bactéries nées dans les liquides différents n'ont pas la même résistance à un même antiseptique;

2° Les bactéries résistent mieux à l'action des antiseptiques dans leur milieu d'origine que dans un liquide de culture différent ;

3° Il en est de même pour les corpuscules-germes; les spores ou germes sont plus difficilement stérilisés dans le liquide d'origine des bactéries qui les a produits que dans le liquide de transplantation où ces bactéries adultes ont été détruites par les antiseptiques.

MM. Gosselin et Bergeron [4] ont examiné la valeur relative des agents antiseptiques au point de vue de la pratique chirurgicale en tâchant de se rapprocher de la méthode de Lister. Ils varièrent différemment leurs procédés. Les substances organiques, expérimentées par eux, le sang, la sérosité et le pus, furent exposés à l'action de divers antiseptiques, tantôt à leur contact ou par le mélange, tantôt à distance par l'évaporation ou par la pulvérisation. Leurs antiseptiques choisis étaient l'acide phénique à 1/20, 1/50 et 1/100, l'alcool à 86° camphré ou non, le chloral, la teinture d'iode, l'essence de

[1] KUHN, Ein Beitrag zur Biologie der Bacterien (*Inaug.Dissert.*). Dorpat, 1879.

[2] HABERKORN, *Das Verhalten von Harn-Bacterien gegen einige Antiseptica.* Dorpat, 1879.

[3] N. JALAN DE LA CROIX, Das Verhalten der Bacterien das Fleisch-Wassers gegen einige Antiseptica (*Archiv f. exper. Patholog.* 175, 225).

[4] GOSSELIN ET BERGERON, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, n°s 13 et 14, 1879 ; et *Archives générales de médecine*, 1881, p. 16.



Gaulthéria, etc. Ils ont étudié ces agents comme retardateurs de la putréfaction. Leurs expériences les conduisirent à regarder les antiseptiques non seulement comme jouissant d'un pouvoir germicide mais aussi comme ayant sur le sang une action directe très favorable, en déterminant la coagulation albumineuse qu'ils nomment l'*imputrescence extemporanée.*

En 1881 le Dr Koch [1] a publié un mémoire très important sur la valeur comparée des antiseptiques. Les microbes qu'il a choisis comme base de l'évaluation des substances antiseptiques sont les bactéridies charbonneuses.

Comme point de départ de ces expériences il pose en principe absolu d'examiner :

1° L'action des substances réputées antiseptiques sur les bactéries contenant des spores ;

2° Sur les bactéries sans spores ;

3° Pendant combien de temps on peut entraver le développement de ces bactéries dans un milieu nutritif.

D'après lui, les agents qui méritent le nom d'antiseptiques sont ceux qui non seulement tuent sûrement et rapidement les bactéries mais qui détruisent les germes.

Dans ces conditions les nombreuses expériences ont montré qu'un très petit nombre d'agents chimiques peuvent être nommés antiseptiques (le sublimé) et les autres n'ont qu'une valeur limitée (ac. phénique). On ne possèdent aucun pouvoir germicide, tel que : Chlorure de zinc, alcool. — Les tableaux donnés par l'auteur fournissent des renseignements pour juger la valeur relative de diverses substances antiseptiques ayant leur application dans la pratique.

En 1882, dans leurs recherches, Marcus et Pinet [2] ont confirmé, d'après leurs résultats et ceux des auteurs précédents, que pour entraver la prolifération des bactéries de la putréfaction dans un milieu convenable il faut employer une quantité de substances antiseptiques beaucoup plus considérable que pour empêcher leur apparition.

[1] R. Koch, Ueber Desinfection (*Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, B. I, 1881, p. 234-282).

[2] Marcus et Pinet, *Comptes rendus de la soc. de biologie*, 18 nov. 1882.

Dans un récent travail sur des organismes de l'atmosphère, le Dr Miquel[2] a recherché simplement le poids minimum des substances capables de s'opposer à la putréfaction spontanée du bouillon, et sa table indique les doses d'un grand nombre de corps chimiques parmi lesquels beaucoup sont encore inusités dans la pratique. En outre, l'auteur a eu l'intention de mesurer l'asepticité produite dans une liqueur par l'addition d'un poids donné d'un antiseptique et il a pu constater que l'altérabilité de cette liqueur ne décroît pas proportionnellement au poids ajouté d'un corps parasiticide.

Enfin, dernièrement, le Dr Sternberg[3] a cherché à déterminer la valeur antiseptique de certains agents thérapeutiques contre les divers microbes morbides. Il a expérimenté : le micrococcus du pus, de la blennorragie, le micrococcus de la septicémie du lapin produite par l'injection sous-cutanée de la salive humaine et le bactérium termo. Les résultats obtenus peuvent être exposés par les conclusions suivantes : les divers microbes pathogéniques diffèrent dans leur susceptibilité vis-à-vis des agents administrés médicalement pour les détruire. La force de résistance des spores de reproduction est bien autrement intense que celle des bactéries pleinement développées. L'expérience enfin ne permet pas de croire qu'un agent puisse être administré comme spécifique général des maladies d'origine parasitaire.

En somme, nous avons un assez grand nombre de travaux expérimentaux plus ou moins fructueux. Malheureusement, tous ces auteurs ne sont pas toujours d'accord, ce qui paraît dépendre des conditions diverses dans lesquelles ont été faites les expériences. Plusieurs ont, en effet, expérimenté avec des organismes de nature diverse et dans un liquide d'une composition différente; d'autre part, beaucoup d'expérimentateurs n'ont pas cherché à rendre la température constante. Il n'y a pas besoin de dire que pour des changements dans ces conditions les résultats obtenus peuvent devenir contradictoires.

[2] Miquel, Les organismes vivants de l'atmosphère. (*Thèse*). 1883, p. 289-299.

[3] Sterberg, *The american journal of the medical sciences*, 1883, avril, p. 322.

Dans les expériences que j'ai entreprises sur le même sujet je n'ai pas eu l'intention de contrôler les recherches de mes devanciers, j'ai voulu déterminer la valeur microbicide des divers antiseptiques au point de vue chirurgical en plaçant mes expériences dans les conditions les plus rapprochées des conditions normales.

Comme le développement des microorganismes dans les tissus vivants se manifeste tout autrement que dans la culture artificielle, il serait intéressant de savoir approximativement, au point de vue pratique, l'influence que subissent les microbes communs au contact de diverses substances antiseptiques mises en présence du sang, de la chair ou du bouillon de veau stérilisé. Quelles sont les doses nécessaires des antiseptiques pour prévenir le développement des microbes dans ces milieux différents? C'est une des premières questions que j'ai étudiées.

Les résultats que j'ai trouvés dans ces expériences, pour chaque antiseptique, m'ont servi de base pour d'autres séries. On sait que les microbes ont une énergie vitale fort inégale, et il serait désirable de faire des recherches sur le pouvoir destructeur qu'exercent les divers antiseptiques sur chaque virus figuré en particulier, afin de résoudre les questions suivantes : les doses toxiques des antiseptiques sont-elles les mêmes pour les microbes particuliers que pour les microbes commuus, ou, s'il y a une différence marquée dans la toxicité, quelques-uns de ces agents ne méritent-ils pas d'être préférés pour certains microbes? Les microbes que j'ai choisis pour mes expériences sont principalement des microbes pathogéniques bien définis et qui se distinguent très clairement par les caractères de leur vie biologique : l'un aérobie, la bactéridie charbonneuse et l'autre anaérobie, les vibrions de la septicémie aiguë des animaux.

Suivant ce plan adopté, j'ai traité ce sujet en faisant connaître le poids minimum des substances capables de s'opposer à l'évolution des microbes examinés.

Première série. J'ai pris une série de flacons bien bouchés avec de la ouate et toujours stérilisés ; dans les uns j'ai mis 10 grammes de chair musculaire fraîche que j'ai divisée en

petits morceaux; dans les autres j'ai mis 10 centimètres cubes de sang de bœuf toujours frais, les derniers étaient remplis de la même quantité de bouillon de veau stérilisé; dans chaque flacon j'ai introduit deux gouttes d'eau délayées avec de la terre, puis j'ai ajouté 10 centimètres cubes de solutions antiseptiques de concentration différente bien déterminée. Tous ces flacons ont été placés dans une étuve à la température constante de 33-34°.

Tout étant ainsi disposé, j'ai soumis, jour par jour, mes différents liquides à un examen microscopique. Trois ou quatre jours d'observations suffisent ordinairement pour apprécier l'action des substances essayées.

De cette manière, j'ai examiné à peu près une vingtaine de substances dont la plupart sont, le plus souvent, employées en pratique chirurgicale.

Les expériences ont montré que l'addition, par exemple, de 1/400 d'acide phénique à du bouillon de veau, prévient tout développement des microbes; mais, pour obtenir le même résultat dans le sang, il faut augmenter la quantité jusqu'au 1/250, et dans la chair musculaire, jusqu'à 1/160. Cette différence de doses des antiseptiques est encore plus frappante pour le sublimé, l'azotate d'argent et l'iode : le premier empêche la reproduction des germes dans le bouillon à la dose 1/13,300, et dans la chair à 1/500, l'azotate d'argent empêche à 1/10,000 dans le bouillon, et à 1/225 dans la chair, et l'iode à 1/8,000 dans le bouillon, et à 1/225 dans la chair; ainsi il faut 26,44 et 35 fois plus de substance antiseptique pour la chair que pour le bouillon.

En général, on peut remarquer que la dose d'antiseptique nécessaire pour produire un effet déterminé varie avec la composition du milieu où on sème les microbes. Ce fait bien connu devient encore plus démonstratif dans les expériences que j'ai déjà exposées.

Le tableau placé à la fin de cette note fait voir que tous ces antiseptiques sont beaucoup moins actifs dans le sang et dans la chair musculaire que dans le bouillon stérilisé, et cette différence est d'autant plus accentuée que l'antiseptique est plus toxique. Ainsi, si la proportion du sublimé est de 1/13,300

dans le bouillon, elle est de 1/500 dans la chair ou 26 fois plus; pour le sulfate de cuivre, la différence n'est que de 4 fois, et pour l'acide borique presque nulle; elle est de 1/100 dans la chair, et de 1/135 dans le bouillon.

Cette différence tient sans doute d'une part à la coagulation des albumines déterminées par le contact des agents chimiques introduits dans les milieux nutritifs avec lesquels ils forment des composés insolubles. Comme la chair et le sang sont plus chargés en albumines que le bouillon, on comprend que l'action des substances introduites doit être plus neutralisée dans les deux premiers milieux que dans le dernier; d'autre part, il est possible à un certain degré que cette différence dépende du milieu nutritif même qui conviendrait mieux à la vie des microbes.

Deuxième série. — Pour apprécier l'action des substances antiseptiques sur les bactéridies charbonneuses, je ne me suis servi que du bouillon de veau. Comme dans les expériences précédentes, j'ai pris 10 centilitres cubes de ce dernier, et j'y ai semé les bactéridies d'une goutte de sang pris sur un cobaye charbonneux mort peu de temps avant; puis, j'ai ajouté la solution antiseptique en en variant le poids, jusqu'au moment où la liqueur reste stérile, c'est-à-dire ne donnant pas de culture.

Voilà les résultats de ces recherches : un bouillon additionné de 1/800,000 de sublimé ne cultive pas les bactéridies qui meurent rapidement, tandis que des proportions plus faibles comme 1/1000,000 retardent leur développement sans l'entraver absolument. En parcourant la table dont j'ai déjà parlé, on voit que pour tuer les bactéridies il faut prendre, par exemple, du thymol à la dose de 1/35,000, c'est-à-dire qu'elle sera 17 fois moindre que pour prévenir le développement des microbes communs, l'azotate d'argent à 1/200,000 ou 20 fois moins, le sulfate de cuivre à 1/23,520 ou 21 fois moins. Parmi les substances actives examinées, l'iode seul fait exception; il ne tue qu'à la même dose que nous avons vue dans la première série d'expériences, c'est-à-dire à 1/8,000. D'autres substances, telles que l'acide phénique, le chloral hydraté, etc., possédant en général les plus faibles propriétés antiseptiques,

ne présentent pas, dans ce cas, une grande différence d'action sur les bactéridies.

D'après cela, il résulte que, pour tuer les bactéridies, la quantité d'antiseptique est toujours moindre que pour empêcher le développement des microbes communs de la terre.

Mais si les bactéridies meurent très facilement au contact de divers agents chimiques, leurs germes, au contraire, offrent une remarquable vitalité. Ces faits sont d'ailleurs bien connus dans la science, et les expériences que j'ai entreprises n'ont d'autre but que de déterminer les doses efficaces de quelques antiseptiques à l'égard de ces spores.

Pour avoir des germes d'une certaine résistance j'ai semé du sang frais charbonneux dans le bouillon et l'ai exposé à la température 34°; au bout de 10 à 15 jours, j'ai eu des spores bien formées, et avant d'en faire des expériences, j'ai soumis cette culture dans un bain-marie pendant 10-15 minutes à la température 70-80° pour en tuer les bactéridies.

Ces germes ainsi obtenus, je les ai mis au contact de divers antiseptiques dans des flacons contenant 10 centimètres cubes de bouillon; après 24 heures, il s'est trouvé que le bouillon sans antiseptique donna la culture, tandis que l'autre, additionné d'une dose convenable, resta stérile; alors, prenant une petite quantité (5-6 gouttes) de ces spores, je les ai semées dans du bouillon de veau neuf, et au bout d'un, deux ou trois jours, on observe les résultats; en variant les doses, on peut arriver à ce qu'une partie de ces flacons reste stérile, pendant que l'autre donne la culture.

De cette manière, j'ai trouvé les limites d'action pour quelques substances antiseptiques pour détruire les germes. Ces limites sont très éloignées de celles trouvées pour les bactéridies. Ainsi le sublimé, malgré sa grande activité, ne détruit les germes des bactéridies qu'à la dose de 1/8,000, dose 100 fois plus forte que celle nécessaire pour les bactéridies filamenteuses. Mais, pour obtenir les mêmes résultats avez l'azotate d'argent et l'iode, il sera suffisant d'augmenter le premier de 20 fois, et de 8 fois le second. Dans ce rapport, ces agents jouent un rôle relativement plus efficace que le sublimé. Le thymol et l'acide phénique restent presque inactifs contre les

germes; ils commencent à agir, le premier dans la proportion de 1/100, et l'acide phénique 1/12, quantité qui agit plutôt d'une manière caustique.

Quant à l'alcool, il ne produit aucune influence sur les germes qui, soumis à son action pendant 24 heures et semés dans le bouillon, ne tardent pas à se reproduire.

Ainsi, nous voyons combien est grande la résistance des spores; les agents les plus toxiques n'agissent sur elles qu'à doses très élevées, et les agents moins actifs n'ont qu'une action incertaine.

J'arrive à l'action des antiseptiques sur les bactéries septiques; mais, comme ces recherches sont très longues et compliquées, je me suis borné pour le moment à quelques essais, réservant une étude plus complète à publier ultérieurement.

J'ai opéré avec le sang septique que m'a fourni M. Pasteur, le sang très virulent qui tue le cobaye dans l'espace de 24 heures. Pour avoir les vibrions sans germes, je me suis servi du cobaye immédiatement après sa mort; j'ai donc pris une ou deux gouttes de la sérosité péritonéale, et je l'ai introduite dans du bouillon additionné d'une solution antiseptique; cette culture a été faite dans les tubes de Pasteur en U à deux branches, dont l'une contenait du bouillon avec de l'antiseptique, et l'autre, comme témoin, sans antiseptique. Après avoir fait le vide dans les tubes, je les ai exposés à la température 34°; au bout de 18-24 heures, le bouillon sans antiseptique a été troublé, tandis que les autres, suivant les doses additionnées, ont été retardés dans leur culture ou bien sont restés stériles pendant tout le temps d'observation.

Ces expériences ont montré que le sublimé tue les bactéries septiques à la proportion de 1/66,700, l'azotate d'argent à 1/50,000, le sulfate de cuivre à 1/2,000, et l'acide salicylique à 1/1,000. En comparant ces doses à celles employées pour les bactéridies, on voit que les bacilles septiques sont plus résistants que les bactéridies charbonneuses. Toutes ces expériences nous prouvent encore une fois que les divers microbes diffèrent distinctement dans leurs résistances envers les agents antiseptiques, et il suffit de jeter un coup d'œil sur le tableau suivant pour voir les différences dont je viens de parler.

Antiseptique.	Dose en poids qui prévient le développement des microbes ou ne le prévient pas lorsqu'on introduit les germes qui existent dans quelques gouttes d'eau délayée avec de la terre.						Dose en poids qui tue les bactéridies charbonneuses dans le bouillon ou ne les tue pas. — Qui stérilise leurs germes, ou ne stérilise pas.				Dose en poids qui tue les bactéries septiques ou ne les tue pas.	
	Dans la chair musculaire de bœuf.		Le sang de bœuf.		Le bouillon stérilisé.							
	Prévient.	Ne prévient pas	Prévient.	Ne prévient pas	Prévient.	Ne prévient pas.	Tue.	Ne tue pas.	Stérilise.	Ne stérilise pas.	Tue.	Ne tue pas.
1. Bichlorure de mercure....	1:500	1:660	1:500	1:660	1:13,300	1:25000	1:800,000	1:1,000,000	1:800	1:10000	1:66,700	1:100,000
2. Azotate d'argent.........	1:225	1:285	1:400	1:570	1:10000	1:20,000	1:200,000	1:250000	1:10000	1:20000	1:50,000	1:80,000
3. Iode....................	1:225	1:260	1:250	1:285	1:2,000	1:10000	1:8000	1:10000	1:1000	1:2000	»	»
4. Thymol cristallisé........	1:225	1:285	1:330	1:500	1:2,000	2:500	1:35,060	1:50000	1:100	1:200	»	»
5. Sulfate de cuivre	1:250	1:330	1:285	1:330	1:880	1:1300	1:23,500	1:28500	»	»	1:2000	1:4000
6. Acide salicylique.........	1:250	1:330	1:285	1:330	1:500	1:400	1:1200	1:2000	»	»	1:1000	1:2000
7. Chlorure de zinc.........	1:100	1:200	1:150	1:220	1:550	1:425	»	»	»	»	»	»
8. Acide phénique..........	1:100	1:220	1:250	1:330	1:400	1:500	1:570	1:670	1:12	1:20	»	»
9. Hydrachinon	1:110	1:140	1:135	1:200	1:335	1:400	»	»	»	»	»	»
10. Kairin..................	1:110	1:150	1:150	1:200	1:335	1:400	»	»	»	»	»	»
11. Resorcine	1:100	1:125	1:115	1:140	1:285	1:335	»	»	»	»	»	»
12. Chloral hydraté...	1:150	1:180	1:180	1:225	1:220	1:250	1:285	1:335	»	»	»	»
13. Acide borique	1:100	1:140	1:1111	1:135	1:135	1:155	»	»	»	»	»	»
14. Alcool..................	»	»	»	»	»	»	1:4	1:9	»		»	»
15. Essence de Wentergrein ou gautheria..............	»	»	»	»	1:800	1:1000	1:1000	1:1140	»	1:1 »	»	»
16. Ess. d'amandes amères....	1:140	1:200	1:150	1:200	1:400	1:500	1:200	1:1000	»	»	»	»
17. Essence d'eucalyptus.....	1:100	1:150	1:125	1:145	1:285	1:335	1:800	1:1000	»	»	»	»

Il résulte de ce tableau que les doses des substances antiseptiques qui s'opposent au développement des microbes sont très différentes, suivant les liquides dans lesquels sont placés ces microbes. Au point de vue de la pratique chirurgicale, il faudrait donc employer la dose la plus forte, c'est-à-dire celle qui est relative à la chair et au sang ; mais, si nous tenons compte de ce que les doses beaucoup plus faibles empêchent le développement pendant 1, 2 ou 3 jours, on pourra employer les doses beaucoup plus petites, à la condition de laver la plaie chaque jour, et même plus souvent, avec cette solution.

Nous pensons que la dose moyenne indiquée entre le bouillon et le sang ou la chair serait suffisante pour prévenir la pullulation des microbes sur les plaies.

Dans la pratique ordinaire, il est inutile de chercher à tuer les microbes ou leurs germes ; il suffit d'empêcher leur reproduction. C'est ainsi qu'il faut expliquer les bons résultats obtenus de nos jours par les divers pansements antiseptiques, acide phénique, alcool, chlorure de zinc, thymol, bichlorure de mercure, etc., pansements dans lesquels les solutions antiseptiques ne sont pas suffisantes pour tuer les germes, mais suffisantes pour prévenir le développement des organismes.

On voit de plus, pour les bactéridies charbonneuses et le bacille septique que les doses qui empêchent leur développement dans le bouillon sont plus faibles que pour les organismes communs ; les expériences n'ont pas été faites dans le sang pour ces derniers organismes, mais, par analogie, on peut compter que les doses seraient beaucoup plus fortes, et, dans la pratique ordinaire, il sera bon de prendre la moyenne comme nous l'avons indiqué précédemment.

Je ne saurais terminer ce travail sans adresser tous mes remerciements et l'expression de ma profonde reconnaissance à M. Pasteur, dans le laboratoire duquel j'ai fait toutes ces expériences, et qui m'a toujours soutenu et encouragé par ses bienveillants conseils.

IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA DILATATION DES BRONCHES.

DE L'ÉTAT DES VAISSEAUX DANS LES PAROIS DES BRONCHES DILATÉES.

PAR

MM. V. **HANOT** et A. **GILBERT**.

Les recherches de Trojanowski[1], les leçons de M. Charcot[2], et la thèse de M. Balzer[3], les travaux de M. Coyne[4], et de ses élèves MM. Leroy[5] et Dallidet[6] paraissent avoir définitivement fixé la pathogénie de la dilatation bronchique.

Ainsi qu'Andral[7] l'avait indiqué, la bronchectasie est liée à une altération primitive des bronches, elle est le résultat d'une bronchite.

[1] Trojanowski. Klinische beitrage zur lehre von der bronchiectasie, dissert. inaug. Dorpat, 1864.

[2] Charcot. Cours d'anatomie pathologique de la faculté de médecine. 3e leçon. *In Progrès médical*, 1877.

[3] Balzer. Contribution à l'étude de la bronchopneumonie. *Th. doct.* Paris, 1878.

[4] Coyne. Cité par Leroy et Dallidet.

[5] Leroy. Contribution à l'étude de l'histoire de la pathogénie des dilatations bronchiques. *In Archiv. de physiologie*, 1879.

[6] Dallidet. Anatomie pathologique et pathogénie de la dilatation des bronches. *Th. doct.*, Paris, 1881.

[7] Andral. Cours de pathologie interne. 2e édit., 1 vol.

Sous l'influence de l'inflammation, en effet, les vaisseaux des bronches se congestionnent, se dilatent, se multiplient et laissent émigrer par diapédèse d'innombrables leucocytes. La paroi bronchique se trouve bientôt transformée en un véritable tissu vasculaire et embryonnaire au sein duquel les éléments normaux s'altèrent progressivement : les fibres élastiques et conjonctives se dissocient, les cartilages, les glandes et les fibres musculaires se détruisent. Privée alors de toute résistance, la paroi bronchique se laisse distendre aisément ; la bronchectasie est constituée.

L'analyse histologique permet de discerner dans les parois des bronches dilatées deux ordres de lésions qui relèvent du même processus inflammatoire : les unes sont des lésions néoformatives qui aboutissent au développement d'un tissu vasculaire et embryonnaire, les autres sont des lésions destructives qui frappent les éléments normaux de déchéance ou d'anéantissement.

Les auteurs se sont particulièrement attachés à l'étude des altérations destructives des parois bronchiques et ont habituellement dédaigné de décrire en détail les caractères du tissu néoformé. C'est afin de combler cette lacune que nous publions cette note à propos de l'observation suivante :

Observation. — Bur...., Justine, 48 ans, couturière. Entrée le 10 mai 1884, à l'hôpital Tenon, salle Colin, n° 4.

Antécédents. — Nombreuses et profondes cicatrices strumeuses au cou. Il y a deux ans, aux environs de Pâques, fluxion de poitrine du côté gauche, pour laquelle séjour pendant deux mois à l'hôpital Tenon. Depuis lors, la malade ne s'est jamais bien portée ; elle s'essouflait facilement et toussait assez fréquemment. Il y a quelques semaines, *hémoptysie abondante :* le sang expectoré était d'un rouge vif.

Début. — Le dimanche soir 4 mai, sortie d'un endroit très chaud par la pluie ; immédiatement frissons répétés et douleur dans le côté droit. La malade s'est mise au lit qu'elle n'a plus quitté. Elle a fait venir un médecin qui lui a appliqué un large vésicatoire en arrière et à droite de la poitrine.

État actuel, 10 *mai, soir.* — Point de côté intense au niveau du sein droit ; dyspnée extrême ; toux fréquente ; crachats spumeux et blanchâtres.

L'inspection de la poitrine ne décèle l'existence d'aucun signe anormal. La percussion indique de la matité en avant et à droite sous

la clavicule dans une étendue de quatre travers de doigt, en arrière et à droite au niveau des fosses sus-et sous-épineuses, en arrière et à gauche dans les deux tiers inférieurs de la poitrine. La palpation révèle une augmentation des vibrations vocales au niveau des points mats. A l'auscultation de la respiration, on trouve dans l'étendue des zones mates à la percussion et vibrantes à la palpation un souffle tubaire accompagné à droite de nombreux râles sous-crépitants, fins moyens et gros, ainsi que des râles ronflants et sibilants, et à gauche de quelques râles sonores. A l'auscultation de la voix on perçoit une bronchophonie manifeste au sommet droit en avant et en arrière, et à la base gauche en arrière.

Langue sèche recouverte d'un épais enduit jaunâtre. Inappétence. Soif vive. Ventre un peu ballonné et non douloureux. Diarrhée abondante. Foie et rate normaux. Pas d'albumine dans les urines. Céphalalgie. Abattement marqué. Insomnie complète depuis deux jours. Pommettes congestionnées. Epistaxis dans le courant de la journée. Pas de souffle au cœur. Température 40°.

11 *mai*, *matin* : Même état local et général. Respiration, 40. Pouls, 140. Temp. 40°,4.

Diagnostic : Bronchopneumonie pseudo-lobaire bilatérale.

Traitement : Bouillon, lait. Pectorale chaude. 20 ventouses sèches matin et soir sur la poitrine. Julep avec sirop diacode, 30 grammes et kermès 50 centigrammes. Julep avec rhum, 40 grammes et extrait de quinquina, 4 grammes; sulfate de quinine, 1 gramme en deux paquets à prendre l'un le matin et l'autre le soir.

Soir : Temp., 41°,2.

12 *mai*, *matin*. — Les signes physiques ne se sont point sensiblement modifiés. Abattement plus marqué. Respiration 52. Pouls irrégulier, 128. Temp., 40°,8.

On ajoute au traitement une potion avec 1gr,5 de teinture de digitale.

Soir : Temp., 41°,4.

13 *mai*, *matin*.—La malade est à l'agonie. Respiration, 60. Pouls, 152. Temp. 40°8. Mort à midi.

Autopsie. — Poumons et plèvres : 1° A droite : les feuillets de la plèvre droite sont recouverts dans leur partie la plus élevée de quelques exsudats fibrineux. Le poumon droit offre dans sa moitié supérieure les lésions de la bronchopneumonie pseudo-lobaire aiguë. Il est congestionné dans sa moitié inférieure ; 2° à gauche : les deux feuillets de la plèvre gauche sont unis sur un grand nombre de points par des fausses membranes assez lâches ; ils sont intimement soudés au niveau du tiers moyen du bord postérieur du poumon. Le poumon gauche est atrophié en totalité; ses alvéoles sont affaissés, son tissu a perdu sa crépitation. Au niveau du tiers inférieur de son bord postérieur, il est complètement cirrhosé, uniformément transformé en un tissu fibreux grisâtre, lourd, compact, criant sous le scalpel, sans dilatation des

bronches. Au niveau du tiers moyen de son bord postérieur, c'est-à-dire dans les limites de la plaque de symphyse pleurale, il présente un aspect aréolaire dû à la dilatation des ramifications bronchiques correspondantes. La dilatation porte exclusivement sur les fines ramifications bronchiques ; les bronches de moyen et de gros calibre sont saines. Elle est assez régulièrement cylindrique, et relativement considérable : le diamètre des bronches dilatées varie entre un centimètre et un centimètre et demi. La paroi des bronches ectasiées est violacée, lisse, sans ulcérations ni plaques gangréneuses. Leur cavité contient une minime quantité de liquide muqueux et transparent. Le tissu pulmonaire interposé aux bronches dilatées a disparu, si bien que celles-ci sont immédiatement juxtaposées.

Autres organes : Le cœur pèse 280 grammes ; le ventricule droit paraît un peu hypertrophié. Le foie, la rate, les différents départements du tube digestif et les reins sont sains. Le cerveau est un peu congestionné.

Examen histologique. — Il a porté sur deux points : 1° sur le tissu pulmonaire sclérosé ; 2° sur les parois des bronches dilatées.

1° *Tissu pulmonaire sclérosé.* — Durci, coupé et coloré par les procédés ordinaires, il nous a offert les lésions suivantes :

Les alvéoles ont presque complètement disparu ; ceux qui subsistent sont affaissés et remplis d'éléments cellulaires de forme polygonale. Les bronchioles ne sont pas dilatées, leur épithélium assez bien conservé a presque entièrement perdu ses cils vibratils, leur paroi a subi la transformation fibreuse, et les cartilages qu'elle renferme sont les uns normaux, les autres granuleux, vascularisés et en voie de disparition. Le parenchyme pulmonaire a fait place à un tissu fibreux adulte renfermant des cellules embryonnaires et des fibres élastiques. Les cellules embryonnaires sont assez nombreuses, principalement disposées sous forme d'agglomérats au pourtour de quelques vaisseaux. Les fibres élastiques sont disséminées en grand nombre au milieu du tissu de sclérose ; sur certains points, elles s'amassent pour constituer de petits îlots purement élastiques, ou des nappes étendues. Le développement remarquable du tissu élastique peut être facilement constaté sur des coupes colorées au picrocarmin, mais il est plus frappant encore sur des coupes préparées suivant le procédé de M. Balzer, c'est-à-dire colorées par l'éosine alcoolique, puis lavées et montées dans une solution de potasse.

Au sein du tissu fibro-élastique qui s'est substitué au parenchyme pulmonaire les artères montrent des parois d'une grande épaisseur. Il est facile de s'assurer, au moyen de procédés de coloration habituels, et au moyen de celui de M. Balzer, que l'épaississement des parois artérielles est due tantôt à une hypertrophie des fibres musculaires, tantôt et le plus souvent à un développement considérable des fibres élastiques qui, nombreuses et volumineuses, dessinent au pourtour de la

lumière des vaisseaux des festons concentriques (fig. 4). Les capillaires sont pour la plupart dilatés, et présentent une paroi un peu épaissie.

2° *Paroi des bronches dilatées.* — Sur des coupes pratiquées perpendiculairement à leur axe, colorées au picro-carmin et examinées à un faible grossissement, les parois des bronches dilatées montrent plusieurs faits importants (*fig.* 1) : leur texture normale est méconnaissable ; elles sont essentiellement formées de tissu conjonctif, de cellules embryonnaires et de vaisseaux largement dilatés; elles sont sur quelques points hérissées de bourgeons mamelonnés, digitiformes ou pédiculés, sortes de polypes microscopiques qui repoussent l'épithélium, s'en coiffent et font dans la cavité bronchique une saillie plus ou moins considérable (*fig.* 1, *f*, *f*).

L'examen à un fort grossissement permet d'étudier les modifications subies par les différents éléments des parois bronchiques, et de reconnaître l'importance de la diapédèse et des lésions vasculaires :

A. *Cellules épithéliales.* — Elles sont presque partout conservées avec leurs caractères normaux. Sur quelques points, elles font complètement défaut. Sur d'autres, elles sont notablement modifiées : elles ont perdu leurs plateaux, ainsi que les cils qu'ils supportaient, et se terminent du côté de la cavité bronchique par une extrémité effilée; de plus, écartées les unes des autres, par suite de la distension de la paroi sur laquelle elles s'implantent, et dès lors incapables de se soutenir l'une l'autre, elles affectent les directions les plus variées.

B. *Fibres musculaires.* — Elles ont en partie disparu; à la place qu'elles occupaient existe un réseau de capillaires dilatés.

C. *Fibres élastiques.* — Lorsqu'on emploie les procédés ordinaires, on ne peut se rendre un compte exact de la disposition et du nombre des fibres élastiques. Par le procédé de M. Balzer, on peut facilement se convaincre qu'elles sont nombreuses et individuellement inaltérées. Elles ne forment plus au pourtour de la cavité bronchique un anneau continu; celui-ci est comme rompu et dissocié.

D. *Cartilages.* — Nous n'en avons trouvé aucune trace dans les coupes que nous avons pratiquées.

E. *Glandes.* — Elles sont très peu nombreuses dans les différentes bronches que nous avons examinées. L'épithélium des acini glandulaires est gonflé et globuleux.

F. *Tissu conjonctif.* — Il est assez abondant et forme, pour ainsi dire, le squelette des bronches dilatées. Il renferme l'anneau élastique rompu et les débris des fibres musculaires; il est infiltré de cellules embryonnaires et contient d'innombrables vaisseaux d'un large calibre.

G. *Cellules embryonnaires.* — Elles sont disséminées dans toute l'épaisseur de la paroi bronchique ; elles forment des amas serrés dans sa zone superficielle ou sous-épithéliale, et dans les saillies polypi-



formes (*fig.* 2). Elles se montrent particulièrement abondantes au pourtour des vaisseaux.

H. *Vaisseaux*. — Les artères ont généralement des parois un peu épaissies; la plupart d'entre elles sont, ainsi que les veines, dilatées et remplies de vaisseaux sanguins.

Les capillaires sont innombrables; le réseau qu'ils forment est un peu moins développé dans les parties profondes de la paroi bronchique, et dans la zone musculaire que dans les régions superficielles, et dans les saillies polypiformes. Sur beaucoup de points, ils arrivent jusque sous l'épithélium qu'ils soulèvent parfois (*fig.* 2, *g*, *g*); sur quelques-uns même, ils font saillie dans la cavité bronchique sans interposition de la couche épithéliale interrompue à leur niveau (*fig.* 2, *h*, *h*, *h*, et *fig.* 3). Il est impossible d'assigner aux capillaires une direction prédominante, sauf dans les saillies polypiformes, où sur des coupes pratiquées perpendiculairement à l'axe des bronches les plus gros capillaires se montrent sectionnés suivant leur longueur. Ils affectent les formes les plus variées : les uns, régulièrement cylindriques, sont rectilignes ou tortueux; les autres présentent des dilatations en ampoule ou en fuseau isolées ou multiples. Leurs dimensions sont extrêmement variées : un certain nombre d'entre eux ont conservé des dimensions normales, mais la plupart, énormément dilatés, sont devenus visibles à un moyen (*fig.* 2) ou même à un faible grossissement (*fig.* 1). Quelques-uns ont acquis un diamètre tellement considérable (300 μ et au delà) qu'ils sont devenus facilement perceptibles à la loupe, ou même à l'œil nu (*fig.* 2, *f*, *f*). Par places, les capillaires sont si nombreux et si dilatés que la paroi bronchique prend l'aspect d'un angiome. La structure des capillaires ne paraît pas modifiée; leur paroi mince est semée de noyaux de distance en distance, ils sont presque tous remplis d'hématies au milieu desquelles on distingue quelques leucocytes.

Nous ne voulons pas insister ici sur les particularités histologiques que présente le segment du poumon atteint de cirrhose. Nous nous bornons à appeler l'attention des auteurs sur la part importante que prennent les fibres élastiques aux altérations dont le parenchyme pulmonaire est le siège, et sur les modifications que subissent la plupart des artères plongées au sein du tissu de sclérose (hypertrophie musculaire ou plus souvent encore hypertrophie élastique).

Nous laisserons également de côté l'étude des lésions qui atteignent les éléments normaux des bronches, pour insister exclusivement sur les principaux caractères du nouveau tissu qui constitue les bronches dilatées.

Ainsi que nous l'avons indiqué, ce tissu est essentiellement composé de cellules embryonnaires et de capillaires ectasiés.

Les cellules embryonnaires infiltrent la paroi bronchique tout entière, et sont spécialement nombreuses au pourtour des vaisseaux, sous l'épithélium et dans les saillies polypiformes.

Les capillaires sont innombrables, allongés, flexueux et serpentins ; la plupart sont uniformément dilatés ; quelques-uns sont semés d'ectasies ampullaires, circonférentielles ou latérales, isolées ou moniliformes (*fig.* 2). Ils présentent ainsi les trois variétés d'anévrismes, simples, variqueux et ampullaires admis par Galliet[1]. Leur diamètre, considérablement accru, oscille ordinairement autour de 60, 80 ou 100 μ, atteint fréquemment 150 ou 200 μ, et peut même dépasser 300 μ. Devenus alors dix fois plus larges que les plus gros capillaires normaux, et plus volumineux que les artérioles ou veinules adjacentes, ils se montrent visibles à l'œil nu. Leur cavité est le plus souvent gorgée de globules sanguins. Leur paroi apparaît formée d'une fine membrane amorphe, à double contour, qui, de distance en distance, est pourvue de noyaux ovalaires colorés en rose par le carmin ; elle ne diffère donc pas histologiquement de la paroi des capillaires sains, bien qu'elle ait perdu une de ses propriétés importantes, l'élasticité. D'une façon générale, les capillaires dilatés forment un réseau moins serré dans la profondeur de la paroi bronchique que dans sa zone sous-épithéliale, et dans les saillies polypiformes, où ils se contournent, se divisent et s'anastomosent de mille manières, donnant naissance par places à un véritable tissu caverneux. Ils arrivent fréquemment jusqu'au contact immédiat de l'épithélium bronchique qui paraît ainsi s'implanter sur leur mince tunique ; parfois même, ils le soulèvent ou le détachent, et font dans la cavité bronchectasique une saillie appréciable[1] (*fig.* 2 *et* 3).

[1] GALLIET. Recherches sur les lésions anévrismatiques des vaisseaux capillaires considérées comme causes de certaines hémorrhagies. *Th. doct.* Paris, 1853.

[1] A une période avancée de la bronchectasie, on peut voir survenir des frissons, des accès fébriles ou même des accidents pyémiques qui sont évidem-



Dans les quatre cas qu'ils ont étudiés, MM. Leroy [2] et Dallidet [3] ont constaté l'existence d'altérations capillaires semblables à celles que nous rapportons. Contrairement à l'opinion exprimée par Rindfleisch [4], il faut donc reconnaître que les parois des bronches dilatées possèdent un système vasculaire extraordinairement développé.

En fait, cette vascularisation extrême est une des conséquences ultimes de l'inflammation chronique des bronches que l'on considère aujourd'hui comme la cause première de la bronchectasie. Si l'inflammation de courte durée, en effet, ne laisse aucune trace après la mort, parce que les capillaires peu altérés subissent la rigidité cadavérique et expulsent leur contenu dans les veines, l'inflammation ancienne, au contraire, qui prive les capillaires de leurs propriétés, se traduit d'une façon presque constante par leur dilatation et leur réplétion sanguine.

Signalées pour la première fois, par Hasse et Kölliker [5], dans les muqueuses atteintes de phlegmasie prolongée, les dilatations des capillaires ont été observées depuis dans les séreuses et dans la plupart des organes chroniquement enflammés.

Leur connaissance offre un véritable intérêt, car, ainsi que l'ont établi les travaux de Kolliker [6], de Pestalozzi [7], de Küss [8] et de Galliet [9], elles jouent un rôle important dans la pathogénie de certaines hémorrhagies : sous l'influence d'un choc, d'une augmentation de la tension vasculaire, ou de toute autre

ment dus à la résorption des produits septiques que contiennent les bronches dilatées. Ces phénomènes de *résorption bronchique* doivent être rapprochés des phénomènes de résorption urineuse qu'on observe dans la cystite chronique. Ils s'expliquent aisément par les modifications que l'inflammation fait subir aux capillaires et aux épithéliums bronchiques.

[2] Leroy, *loc. cit.*

[3] Dallidet. *loc. cit.*

[4] Rindfleisch. « On est surtout frappé du petit nombre de vaisseaux sanguins que possèdent les bronches dilatées. » *In Traité d'histolog. patholog.*

[5] Hasse et Kœlliker. Zeitschrift für rationnelle Medizin, 1846, Band. vi.

[6] Kœlliker. Zeitschrift für Wissensch, Zoologie, 1849.

[7] Pestalozzi. Dissert. Anevrysmata spuria. Wurzbourg, 1849.

[8] Kuss. De la vascularité et de l'inflammation. Strasbourg 1846.

[9] Galliet, *loc. cit.*

cause occasionnelle, leurs parois modifiées par l'inflammation et devenues fragiles peuvent se rompre et laisser échapper une quantité de sang plus ou moins considérable. C'est à la rupture des ectasies capillaires du cerveau et à la pénétration du sang dans les gaines lymphatiques que sont dus les anévrismes disséquants des capillaires décrits par Kölliker [1] et Pestalozzi [2], dont la rupture ultérieure peut amener la production de véritables hémorrhagies cérébrales interstitielles. C'est la rupture de capillaires dilatés qui engendre, selon Küss [3], les petites hémorrhagies qu'on observe dans les tissus hyperémiés. C'est enfin à la rupture des capillaires anévrismatiques contenus dans les néo-membranes inflammatoires que, d'après Ferber [4], Virchow [5], Gosselin [6] et Galliet [7], il faut le plus souvent rapporter la genèse des hémorrhagies méningées, pleurales et péricardiaques, péri-utérines et vaginales.

Si les anévrismes capillaires que l'inflammation chronique des séreuses laisse à sa suite peuvent devenir la source d'hémorragies, il en est sans doute de même des anévrismes capillaires qu'engendre l'inflammation chronique des muqueuses. S'il existe des pleurésies et vaginalites hémorrhagiques, il existe sans doute aussi des cystites et des bronchites hémorragiques. En un mot, la lésion qu'on observe, identique au sein de tissus différents, doit poursuivre une évolution univoque et aboutir aux mêmes résultats.

Et de fait, l'hémorrhagie n'est point rare au cours des inflammations chroniques des muqueuses, puisque, pour ne prendre qu'un exemple approprié au sujet qui nous occupe, sur un total de trente-neuf dilatations des bronches consécu-

[1] Kolliker, *loc. cit.*

[2] Pestalozzi, *loc. cit.*

[3] Kuss, *loc. cit.*

[4] Ferber, Archiv. der Heilkunde, 1862. 5e livraison.

[5] Virchow, Das Hæmatom der Dura mater. In Verhandl der phys. Ges. zu Würzb, 1856.

[6] Gosselin, Recherches sur l'épaississement pseudo-membraneux de la tunique vaginale dans l'hydrocèle et l'hématocèle et sur son traitement. *In Archiv. générales de médecine*, 1851, t. 27.

[7] Galliet, *loc. cit.*

tives à l'inflammation broncho-pulmonaire chronique, l'hémoptysie, d'après M. Balzer [1], a été notée seize fois.

Barth [2], qui avait observé des hémoptysies chez sept malades atteints de dilatation bronchique, ne s'était pas arrêté à l'idée qu'elles pussent reconnaître pour cause la bronchectasie elle-même : « Quatre de ces sept malades, dit-il, étaient phtisiques à des degrés divers; chez deux autres, la cause des hémoptysies pouvait dépendre d'une hypertrophie du cœur chez l'un, d'un rétrécissement notable de l'orifice auriculo-ventriculaire chez le second. Pour le septième, l'observation mentionne quelques crachements très peu abondants, et, en l'absence de détails circonstanciés, il est possible que le malade n'ait rejeté que quelques filets de sang sans valeur aucune. »

De même, Katz [3] et Gintrac [4] n'ont pas voulu chercher dans l'altération des bronches la source des hémoptysies qui surviennent au cours de la bronchectasie. Le premier suppose que l'hémorrhagie provient des parties pulmonaires saines soumises par suite de leur fonctionnement supplémentaire à des congestions fréquentes et prolongées. Le second émet l'hypothèse que les hémoptysies sont dues « à la gêne que la compression du tissu pulmonaire apporte à la circulation dans cet organe », et aussi peut-être à une congestion pulmonaire momentanée.

M. Gombault [5] paraît être le seul qui ait entrevu le véritable mécanisme de l'hémoptysie bronchectasique. Dans le chapitre de sa thèse consacré à l'anatomie pathologique de la dilatation des bronches il écrit les lignes suivantes : « En examinant à la loupe, on aperçoit une vive injection du système capillaire muqueux. Nous ne pouvons nous empêcher de signaler une lacune dans la description que nous faisons,

[1] BALZER. Pneumonie chronique. *In Dict. de médecine et de chirurgie pratique.*

[2] BARTH. Recherches sur la dilatation des bronches. *In Mémoires de la société médic. d'observation.* Paris, 1856, t. III.

[3] KATZ. Dilatation des bronches. *Th. doct.* Strasbourg, 1864.

[4] GINTRAC. Dilatat. des bronches. *In dict. de méd. et de chir. pratique.*

[5] GOMBAULT. Etudes sur l'anatomie pathologique, les causes et le diagnostic de la dilatation des bronches. *Th. doct.* Paris, 1848.

lacune que nos études ne nous ont pas permis de combler. Il eût été utile d'examiner au microscope la pièce que nous avions entre les mains, le malade avait des hémoptysies fréquentes, sans trace de tubercules pulmonaires. A quoi pouvaient tenir ces hémorragies? Peut-être, et ce n'est qu'une simple vue que j'émets, en attendant que des recherches ultérieures viennent confirmer cette opinion, les vaisseaux capillaires deviennent-ils variqueux sous l'influence de l'obstacle apporté au cours du sang par la phlegmasie du tissu voisin, et l'hémorragie n'est-elle plus alors qu'une exsudation à travers les parois amincies des vaisseaux, ou bien est-elle la conséquence d'une rupture brusque d'un capillaire dilaté outre mesure? »

En réalité, les hémoptysies qui surviennent dans le cours de la dilatation bronchique ont une source multiple : les unes sont liées à une tuberculose pulmonaire ou à une lésion cardiaque concomitante, les autres dépendent de la bronchectasie elle-même [1], et s'ajoutent au groupe si important en clinique des *hemoptysies non tuberculeuses*.

La pathogénie de ces dernières, ou *hémoptysies bronchectasiques*, demeurait jusqu'alors entourée d'obscurité [2].

Les lésions vasculaires que nous avons décrites dans les parois des bronches dilatées permettent d'en saisir le mécanisme qui se montre comparable au mécanisme des hémoptysies tuberculeuses dans les cavernes [3] : Celles-ci résultent de la rupture d'anévrismes artériels (Fearn, Rasmussen), celles-là de la rupture d'anévrismes capillaires.

[1] Voyez observat. II de Laennec in Traité de l'auscult. médiate. Observat. de Trousseau *in Clin. médic.* t. I. Observat. de Gombault, *loc. cit.*, etc.

[2] « Le mode suivant lequel ces hémorrhagies — hémorrhagies dans la dilatation des bronches — ont lieu n'est pas encore déterminé. » Fernet. *In Dict. Jaccoud.* Art. Hémoptysie.

[3] Il faut excepter évidemment les cas dans lesquels l'hémoptysie est déterminée par l'ulcération ou la gangrène des parois bronchiques.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE.

Fig. 1.

Coupe transversale d'une bronche dilatée.

(8 grossissements).

a. Plèvre.

b. Alvéoles pulmonaires.

c. Cavité de la bronche dilatée.

d. Sa paroi renfermant d'innombrables vaisseaux qui presque tous sont des capillaires dilatés. — Le faible grossissement employé ne permet de voir que les capillaires les plus volumineux. — L'examen à un fort grossissement en fait découvrir un bien plus grand nombre.

e. Segment de la paroi d'une bronche dilatée voisine de la bronche *d*. — Le tissu pulmonaire interposé à la bronche *d* et à la bronche *e* a complètement disparu, et les deux parois bronchiques se sont adossées.

f. f. Deux saillies polypiformes, vasculaires et embryonnaires proéminant dans la cavité de la bronche *e*.

Fig. 2.

Coupe des deux saillies polypiformes représentées en *f. f.* dans la figure 1.

(32 grossissements).

a. Cavité de la bronche dilatée.

b Épithélium bronchique altéré.

c. c. Artérioles.

d. d. d. Capillaires flexueux, dilatés, présentant les différentes variétés d'anévrismes, simples, variqueux et ampullaires admis par les auteurs.

e Anévrisme ampullaire.

f. f. Capillaires dilatés dont le diamètre atteint jusqu'à 300 μ. — Ils sont plus larges que les artérioles et veinules correspondantes (comparez *f. f.* à *c. c.*).

g. g. Capillaires anévrismatiques sous-épithéliaux.

h. h. h. Capillaires anévrismatiques superficiels au niveau desquels l'épithélium bronchique a disparu. — Ils proéminent par suite dans la cavité de la bronche.

Fig. 3.

Vue d'un capillaire superficiel.

(170 grossissements).

Fig. 4.

Coupe transversale d'une artériole plongée au sein du parenchyme pulmonaire cirrhosé.

(100 grossissements).

Son diamètre total est de 250 μ. — Sa lumière a 30 μ. de diamètre ; elle est moins large que la lumière des capillaires voisins qui sont dilatés. — Sa paroi a 110 μ. d'épaisseur ; son hypertrophie est essentiellement due à un développement considérable des fibres élastiques.

RECUEIL DE FAITS.

ÉTUDE SUR LE SYSTÈME NERVEUX D'UNE IDIOTE. ANOMALIES DES CIRCONVOLUTIONS. ARRÊT DE DÉVELOPPEMENT DU FAISCEAU PYRAMIDAL DE LA MOELLE,

Par M. **HERVOUET**, médecin suppléant des hôpitaux de Nantes.

Les anomalies que j'ai eu l'occasion d'observer sur une enfant morte à l'Hôtel-Dieu de Nantes, dans le service dont j'ai été chargé pendant le semestre d'hiver 1882-83, m'ont paru intéressantes à noter au double point de vue de la morphologie cérébrale et du développement du faisceau pyramidal de la moelle.

Notes cliniques. — Louise D..., âgée de trois ans et demi, entrée à l'hôpital, salle 19, le 7 septembre 1882, présente tous les caractères d'une idiotie profonde : prognatisme très accusé ; face bestiale. Langue habituellement pendante au dehors, sèche et un peu gonflée, simulant un certain degré de macroglossie. Crâne microcéphale, réduit surtout et fortement déprimé dans toute la région frontale. Nystagmus. Strabisme convergent. Pupilles égales.

L'enfant n'a jamais parlé, ni marché. Elle n'a même jamais pu se tenir debout. Elle reste constamment couchée, les jambes inertes. Autrefois, au dire de sa mère, elle pouvait se tenir assise, mais la faiblesse et la cachexie ont fait de tels progrès qu'on a renoncé à la sortir du lit.

Elle est et a toujours été gâteuse ; aussi est-elle d'une malpropreté sordide.

Les bras, plus actifs que les membres inférieurs, lui servent pour saisir un biberon, son seul moyen d'alimentation, car elle n'a jamais mangé. — De temps en temps, mouvemènt automatique du

bras droit consistant à faire passer plusieurs fois et rapidement la main devant le visage, l'avant-bras décrivant une courbe, sorte de mouvement de bielle.

Pas de rachitisme des membres, ni du tronc.

Pas de contractures, ni de spasmes, ni de convulsions. Pas d'atrophie musculaire proprement dite.

L'enfant ne pousse ni plaintes, ni cris. On ne connaît pas le son de sa voix.

Maigreur extrême. Constipation rebelle et ancienne.

Rien de certain en ce qui concerne les antécédents héréditaires.

Mort dans le marasme, le 24 octobre 1882.

AUTOPSIE. *Organes thoraciques sains.* — Dilatation du *gros intestin* qui est rempli de matières fécales dures. *L'intestin grêle* présente deux rétrécissements très accusés, de cinq à six centimètres de longueur. — *Foie* gras.

Crâne de forme très irrégulière, avec des dépressions et des bosselures rendant sa surface fort inégale. Léger degré de propulsion antéro-latérale gauche. — *Frontal* très aplati ; soudure complète de la suture medio-frontale remplacée par une saillie mousse étendue du bregma à la glabelle. Sur la face interne on voit encore une légère trace de la suture. A gauche, amincissement extrême de l'os. — *Bosses pariétales* très saillantes, eu égard à la dépression du coronal ; pariétal gauche beaucoup moins proéminent que le droit. Sur une étendue limitée en arrière par l'obélion, en avant par le bregma, les pariétaux sont excessivement amincis et presque transparents. De chaque côté du sinciput, bosselures où l'os est réduit à une lamelle translucide. En arrière de la bosse pariétale gauche, autres points où le diploé fait défaut.

Cerveau. — Les lobes frontaux sont très atrophiés. A leur union avec les lobes pariétaux ils sont comme étranglés. — Épaississement considérable des méninges sur toute la partie antérieure de l'encéphale, notamment sur les circonvolutions ascendantes et sur la région de la face interne qui leur correspond. La pie-mère adhère fortement et il est impossible de la détacher sans arracher des parcelles de substance nerveuse. La surface des circonvolutions est ramollie, mais, lorsqu'on palpe la masse nerveuse, on constate qu'elle a une consistance scléreuse, non seulement sur le lobe frontal, mais sur bien d'autres points, en particulier sur les lobules de la face interne (lobe paracentral, lobe carré, cunéus).

MORPHOLOGIE. — Hémisphère gauche (Pl. 7, fig. 1). — *Première circonvolution frontale* très mince, aplatie latéralement.

Dans sa moitié antérieure, elle est composée de deux lames juxtaposées dont l'une, l'externe, se termine dans le sillon qui sépare les deux premières circonvolutions ; l'autre partie, réduite à une mince bandelette, aboutit au sommet de la frontale ascendante. — *Deuxième frontale*, moins atrophiée ; à peu près rectiligne, très simple ; aucun pli ne la relie à la première, si ce n'est à la partie antérieure où l'on en voit une ébauche. En arrière, elle n'aboutit pas à la frontale ascendante, en vertu d'une anomalie sur laquelle je vais revenir. — *Troisième frontale*, courte, formée seulement d'une sorte de petit arc à concavité inférieure. La *scissure parallèle frontale* se continue sans interruption depuis la scissure de Sylvius jusqu'au sommet de la frontale ascendante, et comme l'insertion de la première circonvolution se fait par une extrémité très mince, la scissure atteint presque la fente interhémisphérique, ressemblant ainsi au sillon de Rolando. La deuxième circonvolution, au lieu de gagner la quatrième, fournit un petit prolongement avorté qui s'éteint dans le fond de la scissure parallèle frontale sans l'interrompre ; puis elle se coude à angle droit, de haut en bas, en formant un pli qui ne le cède guère en volume au corps même de la circonvolution. Ce pli vertical, d'une longueur considérable, rejoint l'extrémité de la circonvolution de Broca qui, de son côté, s'est infléchie de bas en haut, après avoir envoyé une petite anastomose au pied de la quatrième. Ces plis réfléchis se confondent pour n'en faire qu'un, simulant une circonvolution supplémentaire dont la direction est parallèle au système des circonvolutions ascendantes. On sait que dans les races supérieures l'étage moyen et l'étage inférieur sont indépendants. — *Circonvolutions ascendantes* peu développées, moins atrophiées cependant que les frontales ; très pauvres en flexuosités, surtout la pariétale qui est absolument rectiligne. — *Lobule paracentral* très grêle. — *Lobule du pli courbe* relativement assez large ; ses deux racines ont une ampleur presque ordinaire. — *Pli courbe* très anguleux. — *Premier pli de passage* fort maigre, rejeté vers la face interne de l'hémisphère. — *Scissure perpendiculaire externe* profonde et longue.

Face interne. — *Circonvolution crêtée* totalement absente, remplacée par une sorte de rigole profonde, creusée dans la substance blanche indurée.

Hémisphère droit moins atrophié que le gauche. Les lésions de méningo-encéphalite paraissent moins avancées. Les circonvolu-

tions, plus amples et plus flexueuses que de l'autre côté, ont une topographie à peu près ordinaire.

Moelle épiniere (durcie dans le bichromate de potasse et l'acide chromique. Coupes colorées au picro-carminate d'ammoniaque et montées dans le baume du Canada).

A l'état frais et à l'œil nu, il n'y a rien extérieurement qu'on puisse noter. Pas de méningite.

Renflement cervical. — *Examen au microscope.* — A un faible grossissement (et même à l'œil nu) on constate une asymétrie très apparente des deux côtés de la moelle. La moitié droite est moins large que la gauche et la corne antérieure droite moins développée que l'autre. En outre, il est facile de voir que la partie la plus interne du cordon antérieur (faisceau de Türck) du côté droit est très déprimée, comme atrophiée ; qu'elle n'atteint pas, en avant, le niveau de la circonférence de la coupe. De plus, ce faisceau de Türck est nettement séparé du reste du cordon antérieur par un sillon assez profond, une sorte d'encoche qui l'isole.

Les grosses cellules multipolaires des cornes antérieures sont normales des deux côtés ; elles paraissent à peu près aussi nombreuses et aussi bien constituées que dans une moelle saine. — Point d'anomalies du côté de l'épendyme. — Les zones radiculaires antérieures n'offrent rien de particulier.

Le *faisceau latéral* est ainsi constitué : la zone postérieure et externe (faisceau cérébelleux direct) est dans un état d'intégrité complète. Les tubes nerveux y sont larges, pourvus d'une gaine de myéline bien développée. Ce faisceau est nettement et brusquement délimité en dedans par une large surface (*faisceau pyramidal croisé*) colorée en rouge intense par le carmin, où les tubes nerveux, complètement absents en arrière, sont extrêmement rares et disséminés en avant. Cette surface, dont les éléments nerveux sont absents ou rares, occupe, abstraction faite du faisceau cérébelleux et d'un point circonscrit du processus réticulaire, presque tout le cordon latéral, depuis sa limite en arrière jusqu'au niveau de l'angle externe de la corne antérieure. Mais il est impossible de lui reconnnaître la forme à peu près triangulaire attribuée à la coupe du faisceau pyramidal dans les descriptions anatomo-pathologiques.

Il est nécessaire, pour s'en rendre bien compte, de se reporter au dessin très exact que je dois à l'obligeance de mon élève et ami F. Mitry (Pl. 7, *fig.* 2). Le bord externe présente d'abord, en arrière, une courbe à convexité externe, laquelle est suivie

d'une seconde courbe demi-circulaire tournée dans le sens inverse, c'est-à-dire à concavité externe. Le faisceau cérébelleux s'adaptant à cette courbure et formant un angle rentrant s'emboîte dans la concavité ainsi formée. — Puis la ligne de démarcation avec le faisceau cérébelleux cesse peu à peu d'être aussi tranchée, elle s'efface même, et toute la région antérieure du cordon latéral est formée d'une substance conjonctive fixant fortement le carmin, mais dans laquelle émergent des tubes nerveux clair-semés.

Le faisceaux cérébelleux est traversé par une série de travées conjonctives assez fortes, émanées de la pie-mère et qui convergent sur le bord externe du faisceau pyramidal dans lequel elles pénétrent. Mais, au moment d'y pénétrer, ces travées s'envoient des branchements en forme d'anastomoses de manière à rendre plus évidente et plus tranchée la ligne de démarcation qui sépare les deux zones.

Du côté interne la limite de la lésion est indiquée par le bord de la corne postérieure, sans interposition de substance nerveuse. Ce n'est qu'à l'angle formé par les deux cornes grises qu'on voit un certain nombre de tubes; mais ce nombre est fort restreint.

La lésion existe des deux côtés avec la différence que voici : à gauche elle est moins étendue, en ce sens que la partie antérieure est moins pauvre en éléments nerveux que la région correspondante à droite. En revanche, l'angle postérieur du faisceau gauche est peut-être plus exclusivement névroglique que le congénère.

Les *faisceaux de Goll* sont extrêmement pauvres en éléments essentiels et présentent l'aspect de la dégénération ascendante. De plus, ils sont nettement fasciculés, séparés qu'ils sont des faisceaux de Burdach par des cloisons qui plongent très avant dans les cordons postérieurs.

Le *faisceau de Turck* droit non seulement est atrophié et séparé de la zone radiculaire par une incisure profonde, mais encore il contient un très petit nombre de tubes.

Régions dorsale et lombaire. Les anomalies constatées plus haut sont ici beaucoup moins accusées. La coupe du faisceau croisé présente, au moins approximativement, la même topographie que la dégénération descendante. Rien à noter sur les cordons antérieurs et postérieurs.

Comment interpréter ce fait ?

Il peut venir d'abord à l'esprit qu'il s'agit d'une dégénérescence secondaire, d'une *sclérose* du faisceau pyramidal, ayant pour origine les lésions profondes de l'écorce cérébrale. Mais on est vite



amené à écarter cette interprétation, pour plusieurs raisons : d'abord, la malade n'avait jamais présenté, à ma connaissance, la moindre contracture et, bien qu'on admette actuellement que la contracture n'est pas de toute nécessité une fonction de la sclérose latérale, selon l'expression de M. Charcot, il est difficile de comprendre que la flaccidité des membres coexiste avec une sclérose aussi étendue des deux faisceaux pyramidaux. En second lieu, comment expliquer, dans l'espèce, la dégénération des faisceaux de Goll, alors qu'on ne trouve rien qui puisse donner lieu à une dégénération ascendente (ni compression, ni myélite transverse, ni méningite spinale) ? Enfin la configuration même de la lésion ne se prête guère à cette manière de voir ; elle ne ressemble pas à celle que figure la coupe transversale du faisceau croisé dans la dégénérescence secondaire classique : forme triangulaire, à base tournée en dehors, à sommet dirigé vers la corne postérieure (Charcot).

Dès maintenant donc il semble plus rationnel d'admettre qu'il s'agit d'un arrêt de développement, que les fibres cérébrales de la moelle ne se sont pas formées, le cerveau étant lui-même arrêté dans son accroissement.

Mais il importe de connaître à quel âge le faisceau pyramidal atteint son entier développement, à quel âge il possède sa constitution définitive et intégrale.

Pour le savoir, j'ai entrepris l'étude de moelles infantiles à différents âges, afin de tirer quelque éclaircissement d'un examen comparatif, suivant en cela, d'ailleurs, l'avis de M. Joffroy.

Tout le monde connaît les belles recherches embryologiques de Pierret et de Flechsig sur la formation des divers compartiments de l'axe spinal, recherches si utilement vulgarisées et mises à profit pour l'anatomie pathologique par M. Charcot. Pierret a établi le premier l'indépendance des faisceaux médians et des zones radiculaires postérieures (1878). Flechsig a montré que les faisceaux pyramidaux se forment les derniers ; que chez le fœtus de 51 centimètres (dimension du fœtus à terme) on voit s'organiser la substance blanche qui leur correspond. Mais je n'ai pas vu, dans les publications parues depuis cette époque, que ces auteurs ou d'autres aient déterminé le moment où les faisceaux pyramidaux atteignent leur entier développement. On sait, d'ailleurs, que les traités d'anatomie restent muets sur la question.

Les recherches que j'ai faites sur des moelles d'enfants depuis un an (et au-dessous) jusqu'à quatre ans, m'ont démontré que l'évo-

lution définitive du faisceau latéral est beaucoup plus tardive qu'on ne le croit généralement ou qu'on ne le supposerait *a priori*. Aux environs de quatre ans, et conséquemment au-dessous de cet âge, la moelle de l'enfant n'a point encore l'aspect de la moelle adulte. Le faisceau pyramidal n'est pas complet; la névroglie y occupe encore une place prépondérante; les tubes y sont plus ou moins épars. De plus, et j'insiste sur ce point, la coupe du faisceau présente exactement la même topographie, les mêmes contours que ceux sous lesquels j'ai décrit ce même faisceau chez l'idiote (*fig.* 2). Les éléments nerveux sont assurément beaucoup plus nombreux dans le faisceau croisé d'un enfant sain de 3 ans et demi et même de 2 ans que dans le faisceau homonyme de ma malade; mais, néanmoins, le processus d'évolution n'est pas encore achevé. La trame névroglique qui sert de substratum à l'évolution graduelle des éléments nerveux y est délicate, souvent divisée par des travées assez ténues circonscrivant des espaces losangiques; dans ces espaces, on voit des sections de tubes à différents degrés d'organisation. On en observe çà et là qui sont entiers, avec gaine complète; dans les intervalles, on distingue des cylindres axis tantôt nus, tantôt entourés d'une couche de myéline à peine ébauchée et qui ne semble pas avoir exactement la même réfringence que dans les faisceaux achevés. Enfin il y a des espaces, surtout dans les moelles au-dessous de trois ans, où il est impossible de découvrir autre chose que le tissu interstitiel, ou mieux que la névroglie. Dans certains points, il faut un fort grossissement pour déceler une section ponctiforme de cylindre axile naissant. Cependant, au voisinage de quatre ans, la constitution de ces parties se rapproche sensiblement de celle de la moelle adulte.

Quant au faisceau de Türck, il est variable, comme l'a établi Flechsig, suivant que l'entrecroisement est complet ou incomplet.

Je dois encore indiquer un détail de texture communément observé sur les jeunes sujets : c'est la subdivision du cordon latéral à sa périphérie par des sillons secondaires plus ou moins superficiels. Ils peuvent être au nombre de deux et se retrouvent à peu près toujours à la même place : le premier, qui n'est habituellement qu'une simple encoche, pénètre dans le faisceau cérébelleux, à l'union des deux quarts postérieurs de la demi-circonférence de la moelle; le second, plus antérieur, est situé à peu près au niveau de l'angle externe de la corne antérieure; je l'ai vu très profond. Kölliker a figuré un de ces sillons. A partir de trois ans, ces subdivisions n'existent plus.

Les figures 3, 4 et 5 (pl. 7) représentent des moelles de dix-neuf mois, de vingt-neuf mois et de quatre ans, à l'état normal (région cervicale). On y voit que la teinte de la préparation, au niveau du faisceau pyramidal, est d'autant plus claire et les éléments plus nombreux que l'âge est plus avancé. Il y a des variétés individuelles; j'ai observé une moelle de trois ans et quatre mois plus développée qu'une autre de quatre ans.

Les préparations traitées par l'acide osmique confirment la description précédente : le faisceau teint en rose par le carmin sur une moelle de vingt-neuf mois, par exemple, se présente, sous l'influence de l'osmium, avec une coloration gris-clair, tandis que le reste des cordons est noir.

Dans les segments dorsaux et lombaires les caractères signalés ci-dessus pour le renflement cervical sont beaucoup moins accusés. On ne peut même apprécier l'imperfection du cordon latéral que sur des moelles très jeunes.

J'ai insisté sur toutes ces particularités, et notamment sur l'aspect du faisceau croisé dans les premières années de la vie, parce qu'un observateur non prévenu pourrait facilement y voir une lésion ou une anomalie. Chez l'idiote dont on a lu plus haut l'observation il y avait effectivement anomalie, mais *anomalie relative;* en effet, à l'âge où elle est morte (3 ans 1/2), la moelle normale n'a pas complété son développement; mais, à âge égal et toutes proportions gardées, elle est plus avancée chez l'enfant sain que chez ma malade; chez celle-ci, la rareté des éléments essentiels est excessive, et l'arrêt de développement semble définitif, eu égard à l'organisation et à la condensation du tissu conjonctif. Il y a, en outre, arrêt des faisceaux de Goll : ils n'ont pas seulement l'aspect pseudo-scléreux de l'état physiologique; ils ont exactement l'apparence de la dégénération ascendante. Or, j'ai déjà dit que, dans l'espèce, rien n'avait pu donner lieu à une sclérose secondaire.

Tout cela, au surplus, est conforme aux données de Flechsig, Charcot et Pierret : ce sont des systèmes de formation embryologique distincte qui se sont isolés et immobilisés.

Quant à l'atrophie unilatérale du faisceau de Türck, il faut peut-être l'expliquer par l'entrecroisement complet de la pyramide gauche.

En résumé : 1° au-dessous de trois ans et demi, le faisceau pyramidal n'est pas entièrement développé;

2° Vers quatre ans, il se rapproche sensiblement de l'état adulte, sans cependant l'égaler encore;

3° Il n'a pas strictement, sur une coupe transversale, la configuration qui lui est assignée en anatomie pathologique, ce qui tient sans doute à ce que, en clinique, toutes les fibres d'origine cérébrale ne sont pas intéressées dans une dégénération systématique vulgaire;

4° Il importe de connaître l'époque de l'organisation définitive de ce faisceau afin d'éviter certaines erreurs d'interprétation, erreurs qui ont pu être commises, notamment dans la description de quelques lésions accessoires de la paralysie infantile.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE VII.

Fig. 1.

Face externe de l'hémisphère cérébral gauche.
S, scissure de Sylvius.
f, *f'*, *f''*, première, deuxième, troisième frontales.
R, Sillon de Rolando.
fa, frontale ascendante.
pa, pariétale ascendante.
A, anastomose entre la 2e et la 3e circonvolution.

Fig. 2.

Coupe du renflement cervical d'une idiote. Les parties non développées sont teintées en rouge. Asymétrie.

Fig. 3.

Coupe d'une moelle normale de dix-neuf mois.

Fig. 4.

Coupe d'une moelle de vingt-neuf mois.

Fig. 5.

Coupe d'une moelle de quatre ans.

CALCUL URINAIRE DE XANTHINE,

par M. L. Garnier, agrégé à la faculté de médecine de Nancy.

La xanthine $C^5H^4Az^4O^2$, qui ne diffère de l'acide urique $C^5H^4Az^4O^3$ que par un oxygène en moins, a été découverte en 1819, par Marcet, dans un calcul vésical humain; et depuis cette époque, le nombre des calculs de xanthine étudiés est demeuré très restreint, bien que Schérer ait démontré que ce corps fait partie constituante de l'urine normale. Il est vrai que ce liquide n'en renferme que de très minimes quantités, puisque le procédé de Neubauer n'en donne que 1 gramme environ pour 300 kilogrammes d'urine. Liebig et Wöhler ont analysé un cacul de xanthine pesant 18 à 20 grammes; Gobel en a constaté la présence dans certains bézoards orientaux. Bence-Jones, en 1868, l'a trouvée sous forme de cristaux microscopiques aplatis et ovalaires, avec extrémités terminées en pointe dans le sédiment de l'urine d'un garçon de 9 ans et demi; suivant Schérer, ces cristaux étaient constitués, non par de la xanthine, mais par de l'hypoxanthine. Enfin Lebon a étudié un calcul xanthique très curieux, formé d'une couche extérieure épaisse de 1 millimètre, constituée par un mélange de phosphates tricalcique et ammoniaco-magnésien, d'une deuxième couche d'oxalate de chaux de même épaisseur, enfin d'un noyau constituant la masse principale et formé de xanthine, avec une petite quantité d'urate de chaux; ce noyau, de coloration brun cannelle, amorphe, prenait l'éclat de la cire par le frottement.

J'ai étudié récemment un calcul de xanthine au moins aussi curieux que celui de Lebon, et qui a été extrait par les docteurs Lallement de Nancy et Aymé de Bulgnéville, de la vessie d'un jeune homme de quinze ans, qui, depuis sept ans, éprouvait des douleurs vésicales devenues très violentes dans les deux dernières années.

Ce calcul, blanc à l'extérieur, a la forme générale d'une poire tronquée du côté de la queue par un plan perpendiculaire au grand axe; il parait moulé sur la vessie en rétraction; sa surface extérieure, très irrégulière, rappelle un peu les calculs muraux d'oxalate de chaux. Une section faite à la scie, dans le sens du plus grand axe, montre une constitution interne des plus intéressantes; le calcul est formé de deux parties nettement délimitées : une zone externe blanche, très poreuse, semblable à la pâte d'un biscuit, de dureté moyenne et d'une épaisseur oscillant entre 5 et 8 milli-

mètres ; au centre se trouve un volumineux noyau, ellipsoïde de révolution très régulier, de coloration brun lilas, dont le plus grand axe est incliné de 4 à 5 degrés sur celui du calcul entier ; cet ellipsoïde est formée de couches concentriques très régulièrement disposées, et alternativement brun lilas et lilas clair, de 1/4 de millimètre d'épaisseur se laissant très facilement déboîter les unes des autres ; leur substance amorphe, très dure et très fragile, prend le brillant de la cire par le frottement.

Voici les données numériques de ce calcul :

Poids total.	58 grammes.
Volume total.	37 cent. cubes.
Vol du noyau.	8 cent. cubes.
Densité moyenne.	1,56.

Dimensions :	grand axe du calcul entier.	51 millimètres.
	petit » » »	32 »
	grand axe du noyau ellipsoïde.	38 »
	petit » » »	20 »

L'analyse séparée de la couche périphérique et du noyau a fourni les résultats suivants :

1° Zone blanche périphérique, peu de carbonate de chaux, beaucoup de phosphate de chaux, beaucoup de phosphate ammoniaco-magnésien, traces de matières organiques (de nature albuminoïde), pas d'acide urique, de xanthine, de carbonate de magnésie, d'oxalate de chaux.

2° Noyau ellipsoïdique : presque tout xanthine, traces de carbonate, phosphate et oxalate de chaux, de phosphate ammoniaco-magnésien, pas d'acide urique, de carbonate de magnésie.

Ce calcul diffère de celui de Lebon, en ce que la couche externe, homogène, est dépourvue d'oxalate de chaux, dont on trouve, en revanche, une très petite quantité dans le noyau de xanthine.

En résumé, notre calcul est composé de deux parties bien distinctes, que l'on peut envisager comme correspondant à deux périodes différentes et successives dans sa formation, comme aussi, et très probablement, dans la réaction de l'urine au milieu de laquelle il s'est développé peu à peu. Dans une première phase, celle de la formation du noyau, la xanthine s'est concrétée sous une forme géométrique très régulière, au milieu d'une urine à réaction encore acide ; dans la seconde, celle de la formation de l'enveloppe blanche extérieure, le noyau s'est entouré d'une couche de sels calcaires et magnésiens, constitués en presque totalité par des phosphates, au milieu d'une urine devenue alcaline, sous

l'influence d'un catarrhe vésical chronique provoqué et entretenu par le contact prolongé du gros noyau de xanthine.

CALCUL BILIAIRE VOLUMINEUX, REJETÉ SANS ACCIDENT,

par M. **L. Garnier**, agrégé à la faculté de médecine de Nancy.

Les calculs biliaires sont loin d'être rares ; j'ai eu cependant dans les mains un échantillon dont l'histoire très singulière mérite une mention particulière, et qui m'a été remis en décembre 1883, par le docteur Guyot d'Andelot (Haute-Marne). Il a été trouvé dans les selles d'un homme de 60 ans qui avait eu du côté du foie des accidents antérieurs, coliques et ictère, mais chez lequel, depuis un certain temps, tout était rentré dans le calme. L'émission du calcul n'a été accompagnée d'aucun accident, et au contraire absolument inconsciente de la part de son possesseur, bien qu'il fût très volumineux.

Voici en effet les données numériques qu'il comporte :

Poids	24gr,5.
Volume	21cc, 8.
Densité moyenne.	1,124.

Sa forme générale est celle d'un cône tronqué oblique, à surface et grande base assez lisses, surmonté d'une calotte sphérique représentant plus de la moitié de la sphère, et à surface granuleuse semblable à celle des calculs muraux.

Il mesure :

en hauteur moyenne totale.	40mm.
» » » du tronc de cône. . .	23
» de la calotte	17
Diamètre de la grande base	35-36
Diamètre de la petite base.	24-25
» de la sphère supérieure.	25-26

La base du tronc de cône, lisse et très large (35mm), indique certainement la présence d'un second calcul resté dans la vésicule biliaire.

L'analyse faite sur la moitié du calcul sectionné suivant son grand axe, montre qu'il est formé en presque totalité de cholestérine, avec traces de sels biliaires, de matières colorantes et de sels minéraux.

Paris, Société d'imp. Paul Dupont. 41, rue J.-J.-Rousseau. (Cl.) 73.8.84. *Le Gérant* : G. Masson.

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

SUR LE DÉVELOPPEMENT DES ÉLÉMENTS DE LA MOELLE DES MAMMIFÈRES,

Par **W. VIGNAL.**

(Travail du Laboratoire d'histologie du Collège de France.)

Planches VIII, IX, X.

PREMIÈRE PARTIE.

Les travaux relatifs au premier développement de la moelle sont nombreux, car l'attention de tous les biologistes qui se sont occupés du développement des vertébrés a été attirée par cet organe, qui est non seulement placé dans l'axe du corps, mais qui est celui qui fait le premier son apparition.

Mais si nous sommes assez bien fixés, de nos jours, sur la morphogenèse de la moelle, c'est-à-dire sur le développe-

ment de ses différentes parties, cordons, cornes, commissures, grâce aux travaux de Remak[1], Bidder et Kupfer[2], Ecker[3], Clarke[4], Kœlliker[5], etc., il n'en est pas de même du développement des éléments qui composent cet organe.

Les recherches qui traitent de l'histogenèse de ces éléments sont en très petit nombre et presque toutes ont été faites sur des fœtus humains d'un âge déjà avancé; aussi ai-je entrepris pour nous éclairer sur ce point encore obscur une série de recherches dont j'exposerai les résultats dans ce mémoire.

Il me semble inutile de m'étendre au long sur l'intérêt qui s'attache à l'étude du développement de la moelle, car ces recherches intéressent non seulement l'anatomie générale normale, mais il me semble aussi qu'elles pourront peut-être jeter quelque lumière sur l'anatomie pathologique de cet organe.

Cette pathologie est encore bien obscure, malgré la lumière qu'ont jetée sur ces études les recherches de nombreux travailleurs parmi lesquels marchent au premier rang ceux qui appartiennent à l'école de la Salpêtrière.

Je n'ai nullement la prétention d'aborder dans ce mémoire toutes les questions que l'étude du développement de la moelle soulève; il en est un grand nombre que j'ai laissées intentionnellement de côté, d'autres que j'ai à peine abordées; le problème est si complexe, qu'il est impossible de l'envisager en entier dans un seul travail.

Mon étude ne porte pas non plus sur le développement comparatif des éléments dans les différentes régions de la moelle; j'ai surtout étudié la portion moyenne de cet organe, c'est-à-dire celle qui s'étend entre le renflement lombaire et

[1] REMAK, *Untersuchungen ueber die Entwicklung der Wirbelthiere*. 1re partie, 1850; 2e partie, 1855.

[2] BIDDER ET KUPFER, *Untersuchungen uber die Textur des Ruchenmarkes und die Entewicklung siener Formelemente*. Leipzig, 1857.

[3] ECKER, *Icones physiologicæ*. 2e éd.,1851-1859, pl, XXII-XXXI.

[4] T. CLARKE, *Philosoph. Transact.* 1862, p. 911.

[5] KŒLLIKER, *Embryologie de l'homme et des animaux supérieurs*. Édit. franç., 1882, p. 601.

le renflement brachial ; toutes mes descriptions et mes figures se rapportent à cette portion.

Cependant, j'ai examiné comparativement chez quelques embryons les différentes régions de la moelle et je dirai de suite pour n'avoir plus à revenir sur ce sujet, que les parties supérieures de la moelle se développent plus vite que les inférieures ; mais la difference est peu marquée, et ce n'est guère que tout à fait au début qu'on observe des différences sensibles.

I. — Objets et méthodes d'étude.

Objets d'étude. — Les recherches que j'exposerai dans ce mémoire ont été faites surtout sur des embryons de mammifères, vache, chien, rat, lapin, cobaye, et principalement sur ceux du mouton, qu'on se procure facilement à tous les états de développement dans les abattoirs de Paris.

J'ai également étudié quelques embryons humains, grâce au gracieux concours des internes qui fréquentaient le Laboratoire d'histologie du Collège de France, pendant les années 1883 et 1884 ; mais je dois des remerciements spéciaux à M. Babenski, qui s'est donné beaucoup de mal pour me procurer aussi fraîches que possible toute une série de moelles d'embryons humains.

Mais les embryons humains, sauf ceux d'un développement assez avancé, ne m'ont pas donné de très bons résultats, car en général, avant d'être expulsés, ils avaient macéré dans l'utérus un temps assez long ou avaient été conservés dans de l'alcool.

J'ai aussi étudié le développement de la moelle dans une espèce de squalide ovovivipare, l'aiguillat (*Acanthias vulgaris*), qu'on se procure en grande abondance sur les côtes nord de la Bretagne ; enfin j'ai examiné, ayant surtout en vue les travaux de F. Bolt, la moelle des embryons du poulet.

Mais les observations faites sur les embryons de squale et de poule ne me serviront que pour essayer d'éclaircir quelques points douteux ; car dans ce mémoire je n'exposerai

que les recherches que j'ai faites sur les embryons de mammifères; les embryons du lapin m'ont servi pour l'étude des tout premiers stades du développement, et principalement pour celle des phénomènes intimes de la multiplication cellulaire; ceux du mouton, qu'on obtient facilement et en grand nombre à Paris, m'ont servi surtout pour l'ensemble de cette étude, car le type du développement des embryons de l'espèce ovine me paraît être presque semblable à celui des embryons humains, tandis que celui du lapin me semble s'en éloigner beaucoup et se rapprocher du type qu'on observe chez les oiseaux et les plagiostomes. Enfin je signalerai, toutes les fois que je le pourrai, ce que j'aurai observé chez le fœtus humain, et pour les derniers stades du développement je décrirai parallèlement ce que j'ai vu dans l'espèce humaine et l'espèce ovine.

Je profite de l'occasion qui m'est offerte ici pour remercier M. de Lacaze-Duthiers d'avoir bien voulu mettre à ma disposition le personnel et le matériel de son laboratoire de Roscoff, pendant les trois mois que j'y ai passé, en 1883, à étudier le développement de la moelle chez les embryons de l'aiguillat.

Méthodes. — Au début de cette recherche, j'avais pensé que l'acide osmique, dont les propriétés fixatrices sont si connues, me rendrait de grands services pour l'étude d'éléments aussi délicats; que ceux qui composent la moelle embryonnaire; mais je ne fus pas long à reconnaître mon erreur, car cet agent, s'il fixe les éléments d'une façon admirable dans leur forme, leur donne en même temps, surtout lorsqu'il agit sur des cellules embryonnaires, une si grande homogénéité qu'ils se confondent les uns avec les autres. Ce réactif, employé à la manière ordinaire, c'est-à-dire en plongeant pendant quelques heures de petits fragments du tissu dans une solution à 1 0/0 de cet acide, a aussi l'inconvénient d'empêcher d'une manière presque absolue la coloration des noyaux par le carmin.

Aussi ai-je dû renoncer à l'employer de cette façon, et après divers essais infructueux je me suis arrêté au procédé sui-

vant, dont les premières indications ont été données par M. Ranvier à propos du système nerveux de la cloison du cœur de la grenouille[1] et dont je connaissais l'excellence pour l'avoir beaucoup employé dans les recherches que j'ai faites sur le système ganglionnaire du cœur des vertébrés[2]. Ce procédé consiste à diviser la moelle en petits tronçons mesurant entre 4 et 6 millimètres et à les plonger pendant une heure ou deux, suivant leur volume, dans un mélange formé de parties égales d'alcool à 90° et d'acide osmique à 1 0/0. Si l'embryon est petit, c'est-à-dire s'il mesure moins de 10 centimètres, il est plus simple de détacher la colonne vertébrale en entier, d'enlever autant que possible les muscles, de la diviser en petits fragments et de plonger le tout dans ce mélange.

Enfin, si l'embryon mesure seulement quelques millimètres, au lieu de le diviser, il est préférable de le mettre en entier dans le mélange d'acide osmique et d'alcool.

Lorsque les fragments de moelle ou les embryons entiers ont été fixés par ce mélange, on les laisse pendant quelques heures dans de l'alcool à 80°, pour que la réduction de l'acide osmique se continue ; on les lave ensuite pendant quelques instants dans l'eau pour enlever l'alcool, puis on les colore en masse en leur faisant subir un séjour de 48 heures dans une solution de picro-carminate d'ammoniaque à 1 0/0 ou bien dans l'hématoxyline.

Au sortir de la matière colorante, on les lave de nouveau à l'eau, puis on achève de les durcir par l'alcool en employant d'abord de l'alcool à 80° puis à 90° et enfin de l'alcool absolu.

On peut alors, sans leur faire subir d'autres préparations, couper les fragments de la moelle ou les embryons, mais il est préférable de les infiltrer et de les inclure suivant les procédés connus, soit dans la gomme, soit dans la paraffine, mais il vaut mieux encore employer la celloïdine que Schif-

[1] Ranvier, *Leçons d'anatomie générale. Appareils terminaux des muscles de la vie organique.* Paris, 1880, p. 76.
[2] *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1881, p. 694.

ferdecker a substituée au collodium, qui a été introduit en histologie, comme substance à inclure et à infiltrer, par Henneguy[1] et M. Duval[2].

La celloïdine présente en effet sur toutes les autres masses qu'on a proposées le grand avantage d'exiger des manipulations très simples et de pouvoir, dans la majorité des cas, être conservée dans l'intérieur de la pièce, sans présenter le moindre inconvénient. Car il suffit, après avoir fait passer la pièce par l'alcool absolu, de la mettre pendant 24 heures dans une solution sirupeuse de celloïdine, puis de la laisser séjourner après l'avoir fixée sur un fragment de moelle de sureau, pendant 12 heures ou plus, dans de l'alcool à 86°, pour pouvoir en faire des coupes avec la plus grande facilité.

Comme la celloïdine, grâce à sa transparence et son homogénéité parfaite, ne gêne en rien l'observation, on charge les coupes de suite sur la lamelle et on ajoute une goutte de glycérine, si on veut les monter dans ce réactif. Lorsqu'on désire conserver les coupes dans le baume du Canada ou la résine Damar, il faut, après les avoir placées sur une lame, les traiter par quelques gouttes d'alcool absolu et les éclaircir par l'essence de bergamote, qui présente sur l'huile de girofle l'avantage de ne pas dissoudre la celloïdine.

La celloïdine a sur la gomme le grand avantage de ne pas nécessiter le passage par l'eau de la coupe ; car, durant cette opération, des coupes aussi friables que celles des tissus embryonnaires se désagrègent toujours plus ou moins.

Si, pour une raison ou une autre, on désire se débarrasser de la celloïdine, il suffit, lorsque la coupe est déjà chargée sur la lamelle, de faire tomber sur elle une goutte ou deux d'un mélange à parties égales d'alcool et d'éther.

[1] SCHIFFERDECKER, Ueber die Verwendung des Celloïdins in der anatomischen Technik (*Arch. f. Anat. und. Entwkelungsgeschichte*, 1882, p. 199).

[1] HENNEGUY, *Société phylomatique*, nov. 1878.

[2] M. DUVAL, Sur l'emploi du collodion humide (*Journal de l'anat. et de la physiol.*, t. XV, 1879, p. 185).

La colloïdine dont je me suis servi venait de Schering, on se la procure à Paris chez Max frères, rue des Petites-Écuries. Pour s'en servir, il suffit de la faire dissoudre dans un mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther; elle doit avoir la consistance d'un sirop épais.

Le mélange d'acide osmique et d'alcool donne de bons résultats, jusqu'à ce que les embryons de mouton aient une longueur de 25 centimètres, ceux de bœuf une de 30, et enfin que l'embryon humain soit âgé de 5 mois. Comme nous le verrons plus loin, à cet âge la myéline est déjà très développée dans la substance blanche et elle paraît opposer une barrière à la pénétration de ce réactif, aussi faut-il alors abandonner le mélange d'alcool et d'acide osmique pour les sels de chrome et l'acide chromique.

Ces sels, qui ne conservent que d'une manière fort défectueuse les jeunes éléments embryonnaires de la moelle, donnent au contraire d'excellents résultats lorsque ceux-ci ont atteint un certain développement.

De tous les procédés qu'on a recommandés pour l'emploi des sels de chrome, celui qui m'a paru en même temps le plus rapide et le meilleur est celui préconisé par Deithers[1]. Il consiste à fixer d'abord les éléments de la moelle dans une solution de bichromate de potasse à 2 0/0, puis de la porter au bout de quinze jours dans une seconde solution d'acide chromique, contenant 3 parties pour 1000 d'eau de cet agent, où elle séjourne de quinze jours à un mois, enfin d'en achever le durcissement par l'alcool.

J'ai trouvé qu'il y avait grand avantage à infiltrer, avant de les couper, les fragments de moelle de celloïdine ; la coupe, moins friable, peut être beaucoup plus facilement manipulée, ceci est d'un grand avantage ; on sait combien la moelle de l'adulte se brise facilement lorsque la coupe est mince, celle des embryons l'est encore beaucoup plus, et sans l'emploi de cette substance, on serait forcé de faire des coupes beaucoup plus épaisses, ou d'en perdre un grand nombre pour en avoir une seule bonne, ce qui revient à une perte de temps considérable. C'est pour m'éviter cette perte de temps, qui doit toujours être prise en considération, que je me suis presque toujours servi du microtome que Thomas fit construire en se basant sur le principe de celui de Rivet.

[1] DEITHERS, Untersuchungen ucher Gehirn und Ruckenmark (*Heraus von M. Schutze*. Braunschweig, 1865, p. 21).



Les coupes une fois faites ont été colorées soit par le picro-carminate d'ammoniaque, soit par l'hématoxyline, soit par le carmin aluné acide, etc.

M. Ranvier, dans son cours de l'année 1882, a indiqué un procédé excellent pour n'avoir que les noyaux et les cylindres d'axe colorés dans la moelle, après qu'on l'aura fait durcir dans les sels de chrome et coloré par le picro-carminate d'ammoniaque, c'est de mettre les coupes, après les avoir colorées pendant vingt-quatre heures dans un mélange, d'une partie d'acide formique et de deux parties d'alcool. J'ai fait un grand usage de ce procédé pour l'étude de la moelle aux dernières périodes de la vie embryonnaire.

J'ai aussi employé, pour l'étude des premiers stades du développement, un mélange d'acide chromique à 3 00/0 et d'acide osmique à 1 0/0, dans la proportion de 9 parties de la première solution pour une partie de la seconde ; ce réactif m'a donné quelquefois de très bons résultats, ainsi que celui formé par 9 parties de solution saturée d'acide picrique et de 1 de solution à 1 0/0 d'acide osmique ; il est nécessaire de laisser séjourner les fragments de moelle ou les petits embryons pendant plusieurs jours dans ces solutions ; on achève toujours le durcissement par l'alcool.

Enfin, je dois aussi mentionner que quelquefois, avant de mettre les très jeunes embryons dans le mélange d'acide osmique et d'alcool dont j'ai parlé plus haut, je les laissais macérer pendant 12 ou 24 heures dans de l'alcool au tiers (alcool à 35° centésimaux), afin d'obtenir une légère dissociation des éléments ; mais je ne puis recommander ce procédé, quoiqu'il m'ait donné quelquefois de très bons résultats, car son emploi n'est pas toujours certain, et souvent il ne donne que de très mauvaises préparations.

Lorsque j'avais à rechercher les points où la prolifération des éléments était la plus active, ou à m'assurer que telle ou telle forme du noyau correspondait bien à une forme réelle ou bien n'était que celle d'un noyau en voie de division, je me suis servi d'une méthode qui m'avait été recommandée

[1] Ranvier, *Comptes rendus de l'Ac. des sc.*, 27 novembre 1882.

par mon ami le Dr Henneguy; elle consiste à plonger pendant un temps variant entre 10 et 20 minutes les jeunes embryons dans un mélange formé de 1 centimètre cube d'acide osmique en solution à 1 0/0, un centimètre cube d'acide acétique et 100 centimètres cubes d'acide picrique en solution à 1 0/0, puis à les laisser séjourner pendant 24 ou 12 heures dans le liquide de Kleinenberg, enfin d'en achever le durcissement par l'alcool en commençant par de l'alcool à 60° centésimaux, puis en employant des alcools à 70, 80 et 90°.

La pièce ou l'embryon est ensuite coloré en masse par le carmin aluné acide.

Parallèlement à ce liquide j'en ai employé deux autres recommandés par Flemming dans son traité sur la division cellulaire. Le premier se compose de :

Eau........................	100 centimètres cubes;
Acide chromique............	25 centigrammes;
Acide acétique..............	1 centimètre cube;
Acide osmique..............	1 décigramme.

Les tissus durcis dans ce liquide et colorés ensuite par l'hématoxyline laissent voir admirablement bien les figures chromatiques.

Le second, bon surtout pour l'étude des figures achromatiques, se compose de :

Eau........................	100 centimètres cubes;
Acide chromique............	25 centigrammes;
Acide acétique..............	1 décigramme.

J'ai du reste employé pour la recherche de ces figures presque tous les procédés recommandés par cet auteur, car j'avais un intérêt spécial à les rechercher dans certains points de la moelle; aussi,pour éviter de longues redites, je renvoie au traité de Flemming[1].

J'ai employé l'acide osmique en solution à 1 0/0 afin d'obtenir une coloration intense de la myéline, coloration qui est

[1] FLEMMING, Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. Lepzig, 1883 (*Bemerk ungen ueber Reagentien*, p. 379).

utile pour l'étude de certains détails. A cet effet, je divisais la moelle en très petits segments, que je laissais séjourner pendant 24 heures dans ce réactif, le durcissement était ensuite complété par l'alcool. Mais il ne suffit pas, pour étudier le développement des éléments de la moelle, d'en faire des coupes, on n'aurait par ce procédé que des notions bien incomplètes sur les éléments la formant, il faut aussi les dissocier.

Après avoir tenté les solutions faibles d'acide chromique et de ces sels, etc., je suis arrivé à rejeter tous les procédés employés généralement, pour n'en conserver que deux. Le premier est la dissociation ordinaire avec des aiguilles, que j'employais après avoir fixé des fragments de moelle par l'acide osmique en solution à 1 0/0. Le second est celui qu'a indiqué M. Ranvier[1] dans la communication qu'il fit à l'Académie des sciences à propos de la névroglie; il consiste à laisser « un segment de la moelle séjourner vingt-quatre heures dans l'alcool au tiers, on en détache de petites portions et on les agite avec de l'eau distillée dans un tube à expériences, jusqu'à ce qu'elles soient dissociées; on ajoute du picro-carmin pour colorer les éléments, puis on les laisse se déposer au fond du tube. On les recueille au moyen d'une pipette et on les porte dans un autre tube contenant de l'eau distillée, à laquelle on ajoute de l'acide osmique (quelques gouttes d'une solution au centième). Lorsqu'ils ont gagné le fond du vase, on les prend de nouveau avec la pipette pour les examiner au microscope[2]. »

Par l'emploi de ce procédé de dissociation, on obtient surtout avec les moelles embryonnaires une complète dissociation des éléments; mais, pour la facilité de l'étude que j'ai faite, j'ai été conduit à préciser certains détails de la manipulation. En effet, les éléments sont plus ou moins colorés en rouge, suivant la quantité de picro-carminate d'ammoniaque qu'on ajoute à l'eau qui les tient en suspension; ils sont également plus ou moins bruns, suivant le nombre de gouttes d'acide

[1] Ranvier, *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 5 juin 1882.

[2] Ranvier, De la névroglie (*Arch. de physiologie*, 15 février 1883, p. [illegible]).

osmique qu'on met dans le tube pour les fixer. Si tout cela n'a pas grande importance pour les éléments adultes, il n'en est pas de même pour les éléments d'une moelle venant d'un embryon d'un certain âge, qu'il faut comparer avec ceux d'une moelle d'un âge plus ou moins avancé, de manière à ce que toutes les préparations de la série du développement soient comparables entre elles.

A cet effet, j'agitais mes fragments de moelle dans une quantité d'eau déterminée, 15 centimètres cubes, à laquelle j'ajoutais 1 centimètre cube d'une solution à 1 0/0 de picro-carminate d'ammoniaque. Lorsque les éléments étaient colorés et reportés dans un second tube contenant de l'eau distillée, j'ajoutais de l'eau jusqu'à ce qu'elle eut de nouveau le volume de 15 centimètres cubes, et j'y mettais 1 centimètre cube d'une solution à 1 0/0 d'acide osmique, je bouchais le tube et je laissais l'acide osmique agir pendant 24 heures.

Au bout de ce temps, les éléments sont tous précipités au fond du tube. Je décantais alors le plus possible l'eau avec une pipette, j'ajoutais de nouveau un peu d'eau distillée, afin d'enlever l'acide osmique qui ne s'était pas réduit sur les éléments. Lorsque ceux-ci s'étaient de nouveau précipités au fond du tube, je décantais de nouveau l'eau, je prélevais une petite quantité d'éléments que je mêlais avec quelques gouttes d'une solution à 1 0/00 d'acide phénique, et j'ajoutais au reste une quantité convenable de glycérine gélatinisée[1] qui, après avoir

[1] La glycérine gélatinisée que j'employais était préparée de la façon suivante : un poids quelconque de gélatine est ramolli pendant 2 ou 3 heures dans l'eau puis fondu au bain-marie et filtré sur un papier Berzelius, elle est ensuite mêlée avec son volume de glycérine, qu'on aura bien fait, pour éviter le développement des champignons, de chauffer auparavant pendant quelques heures au bain-marie, avec un peu d'acide arsénieux. Le développement des champignons ne peut s'effectuer dans la masse elle-même, même lorsqu'elle ne contient pas d'acide arsénieux, car elle est trop peu hydratée. Mais ce développement de champignons pourra s'effectuer dans celle qu'on aura mélangée avec les éléments dissociés ; car comme il est impossible de décanter toute l'eau, on dilue toujours plus ou moins la gélatine, alors cette addition d'acide arsénieux est très utile, si on conserve les éléments ainsi mêlés avec la gélatine glycérinée, dans de petits tubes, comme je le faisais pour pouvoir refaire, si le besoin s'en fait sentir, de nouvelles préparations, car sans cette précaution il ne tarde pas à se développer des champignons dans les tubes.

été fondue à une douce chaleur, était agitée avec les éléments dans le tube à analyse, de manière à disperser ceux-ci dans toute sa masse.

Il suffit, pour obtenir une préparation, de déposer une goutte de ce liquide sur une lame, et lorsque la goutte est refroidie, de la recouvrir d'une lamelle. En faisant fondre à la chaleur de la main la glycérine gélatinisée, on obtient ainsi des préparations de toute beauté ; les prolongements cellulaires, entourés de toute part par une masse visqueuse assez épaisse, restent étalés et ne sont pas projetés tous dans un sens, comme il arrive trop souvent avec les autres procédés.

Quant aux éléments que j'avais placés dans une solution au 1 0/00 d'eau phéniquée, je les montais en préparations persistantes dans une cellule. La conservation dans l'eau phéniquée a le grand avantage sur la glycérine ou la glycérine gélatinisée de laisser facilement visibles les moindres détails de réfringence. Beaucoup des figures que je donne, surtout celles relatives à la névroglie, ont été dessinées d'après des préparations conservées par ce procédé.

Pour l'étude des fibres nerveuses, j'ai employé l'acide osmique en solution à 1 0/0; je faisais macérer de petits fragments de la substance blanche dans ce réactif pendant 24 heures, et je les dissociais ensuite avec des aiguilles. Souvent, il est avantageux de traiter les préparations par une goutte d'ammoniaque, comme Exner[1] l'a fait pour le cerveau, car ce réactif dissout toutes les granulations qui se trouvent autour des fibres nerveuses; mais, après son emploi, on ne peut conserver les préparations, aussi ne faut-il pas s'en servir, si on désire avoir des préparations persistantes.

[1] Exner, Zur Kenntniss von feiner Bau der Grosshirnrinde (*Comptes rendus de l'Académie de Vienne*, t. XXXIII, 1881).

II. — Cellules nerveuses.

HISTORIQUE.

Remak. Bidder et Kupffer. Besser. Robin (Ch.). Lubinoff. Boll. Eichhorst Hensen. Kœlliker.

Les travaux de Remak sur le développement du système nerveux central, ainsi que ceux de Bidder et Kupffer, sont, d'un côté, trop connus; d'un autre côté, la technique histologique a fait de si grands progrès, depuis l'époque où ces savants publièrent leurs remarquables travaux, que je serai très bref en les analysant; j'en dirai de même de ceux de Lockart Clarke, en ajoutant que les recherches de ce dernier auteur ne rentrent pas précisément dans le cadre que je me suis tracé, car il s'occupe surtout du développement des faisceaux, des commissures et des cornes pris dans leur ensemble, et peu du développement des éléments qui les composent.

Je ne ferai aussi aucun historique pour les premières phases du développement de la moelle, car, comme on le trouve partout, il me semble inutile de revenir sur une question connue de tout le monde.

D'après Remak[1], le tube médullaire du poulet au cinquième jour de l'incubation est formé de deux couches concentriques, l'interne est de nature cellulaire; elle fournira à la fois l'épithélium du canal central et la substance grise; l'externe, fibro-nerveuse, deviendra la couche dans laquelle aboutiront les racines des nerfs et les commissures; plus tard, les cordons médullaires se développeront sous la forme d'une troisième couche; mais, quelque temps après, Bidder et Kupffer[2] montrèrent que Remak avait commis une erreur en décrivant trois assises dans la moelle, qu'il n'y en avait en réalité que deux, la seconde de Remak n'existant point.

[1] Remak, Anatomische Beobachtungen uber d. Gehirn, das Ruchenmark und d. Nervenwurzeln (*Muller's Archiv*, 1841, et *Untersurung uber die Entwickl. der Wirkelthiere*, p. 89, 1855).

[2] Bidder et Kupffer, *Untersuchungen uber die Textur des Ruckenmarkes und die Entwicklung seine Formelemente*. Leipzig, 1854.

Pour être aussi complet que possible dans l'exposé historique de la question que nous nous proposons d'étudier dans ce mémoire, quoique le développement du cerveau et du cervelet ne rentre pas dans le cadre que nous nous sommes tracé, nous dirons quelques mots d'un travail de Besser [1] sur le développement des éléments de ces centres.

Cet auteur a fait porter uniquement ses recherches sur des fœtus humains nés à terme, et quoique son travail ne soit pas très ancien, il est évident qu'il a dû employer des méthodes de technique bien défectueuses, car d'après lui les cellules des centres (cerveau et cervelet) naîtraient des cellules de la névroglie, qui à cette époque seraient constituées par des noyaux portant fixés sur toute leur périphérie un grand nombre de fins prolongements.

Le noyau de ces cellules deviendrait celui de la cellule nerveuse, le protoplasma l'entourant dériverait des prolongements de la cellule de la névroglie, et les fibres nerveuses qui en partent seraient le produit du réseau de la névroglie. Il est inutile de s'étendre plus au long sur ce mémoire et nous passerons de suite à M. Ch. Robin [2], qui, dans son *Anatomie et physiologie cellulaire*, dit que les cellules multipolaires de la moelle ne sont primitivement que des *myélocytes*, c'est-à-dire que ce sont d'abord de simples noyaux libres d'origine blastodermique ou vitelline, venant de la portion du feuillet blastodermique qui produit le nevraxe primitif.

Ces cellules ou plutôt ces noyaux, par une série de divisions en deux, forment de 20 à 26 myélocytes qui, après avoir grossi, se segmentent à leur tour, puis pâlissent et deviennent sphériques; enfin apparaît à un pôle ou aux deux un mince filament semblable par sa structure à un cylindre d'axe. Ces filaments servent quelquefois de point d'union à deux ou à un plus grand nombre de myélocytes, souvent ils se divisent.

Le corps de la cellule se forme simplement par l'extension, autour du noyau, de la substance du filament.

[1] BESSER, Zur Histogenese der nervosen Elementtheile in den Centralorganen des neugebornen Menschen (*Virchow's Archiv*, 1866, Band. XXXVI, p. 305).

[2] ROBIN, Paris 1873. Art. VII, p. 329 et suiv.

En 1874, Lubinoff[1], dans un travail qu'il publia dans les *Archives de Virchow*, sur le développement comparé du système nerveux central et du système sympathique, donna la description de la moelle de trois embryons humains d'âges différents. Il étudia les éléments à l'aide de dissociations fraîches et fit ses coupes sur des pièces durcies dans les sels de chrome.

D'après cet auteur, dans la moelle d'un embryon de deux mois et demi[2] examinée sur une coupe transversale, on voit que la substance blanche, qui entoure déjà toute la moelle, paraît être formée d'une substance finement granuleuse; mais il est facile de reconnaître que cet aspect est dû à ce qu'on a sous les yeux la coupe de longues fibres longitudinales; on aperçoit aussi que quelques fibres ont une direction radiaire; dans la substance blanche on trouve peu de noyaux.

La substance grise n'est pas à cette époque nettement divisée en deux cornes; cependant on peut dire que les éléments cellulaires ou plutôt les noyaux sont plus gros dans les cornes antérieures que dans les cornes postérieures.

Au point où se développera la commissure antérieure, il existe un faisceau conique de fibres qui partent de la partie périphérique antérieure du canal central et qui se dirigent en convergeant vers le sommet de la scissure antérieure.

A la commissure postérieure on observe aussi un faisceau de fibrilles, mais celles-ci sont moins distinctes, elles deviendront probablement plus tard des fibres nerveuses, elles vont de l'épithélium supérieure du canal de l'épendyme à la scissure postérieure. Dans ce faisceau se trouve de fortes fibres fusiformes conjonctives.

Du troisième au quatrième mois de la vie utérine, la moelle,

[1] LUBINOFF, Embryologische und histogenetische Untersuchungen über das sympathischer und centrale cerebrospinal Nervensystem (*Virchow's Archiv.*, 1874, t. LX. p. 217, et *Centralblatt F. Wiss. Med.* 1873, p. 641).

[2] En Allemagne on a la coutume de compter que la grossesse de la femme dure 10 mois, c'est-à-dire 10 mois de 28 jours, il est donc nécessaire en lisant l'analyse de ce mémoire et de tous les mémoires allemands dont je parlerai ici de se souvenir que le mois allemand appliqué au calcul de la gestation humaine n'est que de 28 jours, et de ne pas croire à une erreur lorsque je parlerai du 10e mois de la vie fœtale.



d'après Lubinoff, fait un progrès rapide dans son développement. Sur une coupe transversale on voit que la scissure antérieure est devenue plus profonde et plus large, qu'elle renferme un repli de la pie-mère. La limite entre la substance grise et la substance blanche n'est plus aussi tranchée que dans les fœtus plus jeunes.

La corne postérieure a acquis à cette époque sa forme définitive, on y distingue le *caput cornu* et le *collum cornu*.

Sur une coupe transversale, on voit fort nettement les cellules nerveuses, leur noyau est alors entouré d'un protoplasma finement granuleux, qui toutefois n'a pas encore ses contours nettement tranchés; néanmoins elles se distinguent fort nettement du parenchyme environnant, par la manière intensive dont elles se colorent par le carmin.

Le dernier stade du développement que Lubinoff ait examiné est celui d'un fœtus de cinq mois. A cette époque, dit-il, la limite entre la substance blanche et la substance grise est devenue encore moins nette qu'au quatrième mois. Le canal central s'est très allongé et se prolonge en pointe vers la commissure postérieure.

Un prolongement de la pie-mère pénètre avec les vaisseaux jusque dans la commissure antérieure, il s'approche de très près du canal central.

On remarque surtout l'énorme développement qu'a pris la scissure postérieure; la corne postérieure, quoiqu'elle n'ait pas encore tout à fait la forme qu'elle affectera à l'âge adulte, se rapproche encore plus qu'au quatrième mois de sa forme définitive.

Les cellules nerveuses sont devenues très nettes, on distingue facilement leurs prolongements. Les cellules les plus développées sont celles qui se trouvent sur les bords de la substance grise, au voisinage de la substance blanche; puis viennent celles qui se trouvent au milieu de la corne; enfin de toutes, les moins avancées sont celles qui composent la colonne de Clarke. Toutes ces cellules sont enfermées dans un réseau de vaisseaux.

Dans une note qu'il publia dans le *Centralblatt* (*loc. cit.*), Lubinoff arrive aux conclusions suivantes : les cellules des

ganglions de Gasser, du tronc supérieur du nerf vague et des ganglions intervertébraux se developpent en premier lieu, puis viennent les cellules des ganglions cervical supérieur et cæliaque, enfin les cellules de la moelle et en dernier lieu celles du cerveau et du cervelet.

Dans un embryon de deux mois et demi, les cellules nerveuses des ganglions de Gasser, du tronc supérieur du vague et des ganglions intervertébraux sont bien développées, celles des autres ganglions le sont moins, mais elles sont cependant déjà distinctes, tandis que dans la moelle, le cerveau et le cervelet, on ne trouve pas la moindre trace de cellules nerveuses, mais seulement des cellules embryonnaires.

Quoique dans le présent mémoire, comme nous l'avons déjà dit plus haut, nous ne devions pas nous occuper du développement des éléments du cerveau, nous analyserons encore un mémoire de F. Boll[1] sur l'histogenèse des éléments des hémisphères cérébraux du poulet.

Nous nous rappelons toutefois qu'il est souvent dangereux d'appliquer à un organe les observations faites sur un autre; cependant ici nous y sommes bien autorisés par l'analogie de structure qui existe entre ces deux parties du système nerveux central. Les faits principaux ne doivent pas présenter de grandes différences dans la moelle et les hémisphères cérébraux; c'est du reste l'opinion de Boll, opinion partagée par tous ceux qui se sont occupés du développement des éléments des centres nerveux, et le mémoire de Boll est toujours cité dans les travaux traitant du développement de ces centres.

D'après Boll, c'est un fait fondamental qu'il existe deux espèces de cellules dans la substance nerveuse primitive, les unes sont destinées à former des cellules nerveuses, les autres la substance conjonctive ou névroglie.

Les premières (on peut déjà faire cette observation vers le 4e jour) sont formées d'un protoplasma très finement granuleux contenant un noyau ayant le même aspect et dans lequel s'a-

[1] F. Boll, Die Histiologie und Histiogenese d. nervösen Centralorgan (*Archiv. J. Pschiatrie und Nervenkankeit.* Band., IV, 1874, p. 104. *Die Entwichl. der Centralorgane*).

perçoit un nucléole. Ces cellules sont entourées de tous les côtés par les cellules de la seconde variété; celles-ci ne sont pas à proprement parler des cellules, mais plutôt des noyaux renfermant plusieurs nucléoles et caractérisées surtout par leur double contour; ces noyaux sont englobés dans une substance homogène qui n'est pas divisée en territoires cellulaires, mais qui les englobe ainsi que les futures cellules nerveuses [1].

Vers le cinquième jour de l'incubation, les cellules nerveuses prennent, d'après Boll, une forme plus compliquée, elles cessent d'être rondes pour devenir anguleuses; enfin, vers le huitième jour, elles émettent des prolongements, leur protoplasma devient encore plus granuleux et les granulations se mettent en rangées concentriques au noyau. Au quinzième jour, elles ont de longs prolongements variqueux.

Eichhorst [2] publia, en 1875, dans les *Archives de Virchow*, une longue étude sur le développement des éléments de la moelle. Le matériel de son travail lui fut fourni par les nombreux embryons humains qu'il put se procurer à l'hôpital de la Charité de Berlin.

D'après lui, au troisième mois de la vie embryonnaire, la substance grise de la moelle paraît être formée par un grand nombre de petits noyaux très rapprochés les uns des autres. C'est au milieu d'eux que les cellules nerveuses font leur apparition. Ces noyaux ont un bord très brillant, ils sont granu-

[1] Voici au surplus les conclusions de Boll, qui, après avoir dit, qu'aussitôt leur apparition sous la forme de deux renflements au sommet de la moelle on trouve dans les hémisphères deux espèces d'éléments ajoute : « Zellen, die bestimmt sind, sich zu Gangloinzellen heranzubliden, und solche Zellen die bestimmt sind, eine bindegewebige d. h. nicht nervose Substanz zu bilden, in der die Ganglienzellen eingebettet sind. Die ersteren sind stets deutlich als discrete Zellen mit gesonderter Zellsubstanz, Kern und Kernkörperchen nachzuweisen. Schwririger ist die Begrundung der Zellnatur für die zweite art da dieselben nur Kern darzustellen scheinen, die in einer nicht weiter differenzirten protoplasmatischen Grundmasse eingchettet si..d. Doch wird man bei Erwagung aller hier in Betracht Kommenden umstande nicht anstehen, anzunehmen, dass diese Kerne allerdings Zellen reprasentiren, derem protoplasma zu einer gemeinsamen Masse confluirt ist, sodass einzelne Zellindividuen mit gesondterer Zellsubstanz nicht mehr nachzuweisen sind. » (p. 116.)

[2] EICHHORST, Ueber die Entwikl. des Menschlichen Ruckenmarkes und seiner Formelemente (*Virchow's Archiv*. 1875, t. LXIV, p. 425).

leux, et, parmi les granulations, on en remarque 3, 4 ou 5 plus grosses. Dans les cornes antérieures, les noyaux sont un peu plus grands que dans les postérieures; ils sont logés au milieu d'une substance intermédiaire peu granuleuse, presque homogène, qui ne paraît former qu'une seule masse, dans laquelle souvent on observe des trous indiquant les points où étaient logés de ces noyaux qui s'en sont détachés.

Vers la fin du troisième mois, les cellules, qui paraissent être les cellules formatives des cellules ganglionnaires, deviennent distinctes; on les rencontre généralement par petits groupes; elles se distinguent des autres cellules embryonnaires, parce qu'elles ne sont pas granuleuses, ont un noyau très visible, et parce que la substance qui les forme, à cause de son homogénéité, réfracte fortement la lumière; elles n'ont pas encore de prolongements.

Ces cellules claires se transforment en véritables cellules ganglionnaires par le processus suivant : d'abord il se forme autour du noyau un anneau de fines granulations, puis le double contour disparaît, ainsi que les granulations, et, peu de temps après, un nouveau noyau fait son apparition dans l'intérieur de la cellule.

Enfin plus tard encore de nouvelles fines granulations se montrent dans le protoplasma, sur le bord de la cellule; peu après elles étendent leur domaine et l'envahissent tout entier. Enfin en dernier lieu se montrent des prolongements cellulaires.

Tous ces phénomènes se passent entre le troisième et le cinquième mois de la vie utérine.

Eichhorst pense que la structure fibrillaire des cellules nerveuses et de leurs prolongements ne devient visible que vers le sixième mois de la vie fœtale (ceci résulte plus de ses dessins que de son texte).

Vers la fin du sixième mois, on peut voïr la différence existant entre le prolongement de Deithers et les prolongements protoplasmiques; mais ce n'est que dans la deuxième moitié du neuvième mois ou au dixième mois que les prolongements protoplasmiques se divisent.

Il reproche à Lubbinoff de n'avoir fait son étude qu'à l'aide

de coupes, sans s'être aidé de la dissociation ; sans cela, dit-il, cet auteur aurait pu voir que les cellules nerveuses apparaissent vers le troisième mois et non pas, comme il l'a prétendu, seulement vers le cinquième mois. Quant aux cellules des cornes postérieures, d'après Eichhorst, elles ne font leur apparition que dans la deuxième moitié du sixième mois, et ce n'est que beaucoup plus tard encore, c'est-à-dire à la fin du huitième mois, que les cellules ganglionnaires de la colonne vésiculaire (colonne de Clarke) deviennent visibles au milieu des éléments embryonnaires.

Parmi les figures jointes au mémoire de Eichhorst, il en est une (*fig.* 13) sur laquelle je désire attirer l'attention; il la décrit comme étant la représentation de deux cellules embryonnaires entourées d'un peu de substance intermédiaire, déchirée irrégulièrement par la dissociation. C'est évidemment là une grosse erreur, et ces cellules sont, ainsi que je le montrerai plus loin, la forme jeune des cellules nerveuses de la moelle.

Pour achever d'exposer ce que dit cet auteur sur les cellules nerveuses, il me reste à mentionner que, d'après lui, elles peuvent se diviser, et que, jusqu'à la naissance, elles ne renferment pas de pigment.

L'épithélium du canal central, dont quelques cellules ont déjà des cils vibratiles à la fin du troisième mois, ne borde pas complètement ce canal, car on observe entre les vraies cellules épithéliales de petites cellules qui ressemblent aux bâtonnets de la rétine et qui ne possèdent pas de cils vibratiles. Les cils ne naissent que plus tard, ils font leur apparition d'abord dans l'intérieur de la cellule, puis en sortent. Les cellules épithéliales ont aussi un très long prolongement basal qui a souvent été décrit comme une fibre conjonctive.

Les premières phases du développement des éléments de la moelle chez les mammifères n'ont été étudiées que par Hensen, Kœlliker et His. Mais c'est surtout au premier de ces trois auteurs que nous devons le plus de renseignements sur ce point. En effet, dans le mémoire[1] important qu'il publia sur

[1] HENSEN, Entwick. d. Kannischens u. Meerschweinchens (*Zeits. f. Anat. und Entwick.*, II, 1876. *Entiw. des Markes.* p. 378).

le développement du lapin et du cobaye, nous trouvons un chapitre spécial dans lequel il étudie avec soin les transformations des éléments de la moelle.

Dès le début de ce chapitre il s'élève fortement contre l'assertion de Boll, qui a prétendu que les éléments du système nerveux peuvent presque au début être divisés en deux grands groupes : l'un devenant des cellules nerveuses, l'autre les cellules de la névroglie (voy. Boll, p. 140).

D'après lui, la moelle à son début doit être considérée comme un épithélium, dont une extrémité des cellules s'appuie sur la profondeur, tandis que l'autre, tournée vers l'extérieur, est représentée par l'épendyme ; mais ce type simple se complique énormément pendant le développement (p. 383). Les cellules qui forment la moelle sont d'abord toutes cylindriques, et ont peu de protoplasma ; enfin, on leur voit émettre un long prolongement qui doit être considéré comme le rudiment des nerfs, en même temps que leurs parties inférieures s'allongent sous la forme de fines fibres excessivement délicates, qui constituent les *fibres radiaires*, qui vont s'insérer par une légère expansion à la surface interne de la *membrana prima*[1]. Hensen pense qu'à cette époque du développement, c'est-à-dire lorsque la moelle n'est encore formée que par plusieurs couches de cellules épithéliales, la forme générale des cellules est le fuseau court, et que toutes celles qui paraissent rondes ont subi par suite de l'action des réactifs ou de toute autre cause des altérations qui ont modifié leur forme.

Plus tard, par suite d'une transformation de l'épithélium sur les côtés externes et latéraux de la moelle, une substance riche en noyau fait son apparition. La plus grande masse de cette substance se trouve située à la partie inférieure et latérale du tube neural. Cette nouvelle couche, qui se distingue nettement de la couche épithéliale avoisinant le canal, est l'origine de la substance grise ; elle est traversée par les fibres radiaires de la couche des cellules épithéliales qui bordent le

[1] La membrana prima est, d'après Hensen et Balfour, une fine membrane sans structure qui se trouve à l'origine entre l'ectoderme et le mésoderme, et qui naturellement suit le repli de l'ectoderme qui formera la moelle ; elle entoure le tube neural dans les premiers stades du développement.



canal de l'épendyme, ce qui lui donne un aspect rayonné. Cette couche est, en outre, traversée par des fibres très fines, qui paraissent provenir de la commissure antérieure et qui coupent presque à angle droit les fibres radiaires; on voit aussi d'autres fibres paraissant venir des cellules et qui marchent presque parallèlement aux fibres radiaires qui vont former, par leur réunion, les racines postérieures et antérieures.

Les cellules qui composent cette substance semblent être formées par un noyau entouré de protoplasma; cependant Hensen ne veut pas affirmer d'une manière positive l'existence de ce protoplasma.

A cette époque du développement, les faisceaux antérieurs sont assez développés pour qu'on puisse étudier avec soin leur structure. Ils ont l'aspect d'un réticulum formé de cylindres d'axe, dans les points nodaux duquel on distingue très facilement la coupe transversale des cylindres d'axe. Plus tard, cet aspect réticulé disparaît, et ils paraissent alors formés uniquement de cylindres d'axe placés les uns à côté des autres, dans le sens longitudinal. Y a-t-il atrophie, ou cet état réticulé ne se développe-t-il pas plus, c'est ce que Hensen ne saurait dire.

Hensen n'est pas allé plus avant dans son intéressante étude, et il est à regretter qu'il ne l'ait pas poussée plus loin.

Il termine son travail en disant qu'il croit que les cellules et les fibres radiaires qu'il a décrites sont les éléments générateurs des fibres et des cellules nerveuses, mais qu'elles ne sont pas elles-mêmes de nature nerveuse. Il donne à ces éléments le nom de *nervenkorperchen*, et il pense que les auteurs qui ont décrit des cellules nerveuses presque au début du développement de la moelle ont commis de graves erreurs [1].

Kœlliker [2], dans son *Traité d'embryologie*, décrit les différents aspects de la moelle durant le développement, et donne un assez grand nombre de détails histologiques sur l'histo-

[1] Ich glaube dass Zelle und Radiarfaser als Generatoren von Nervenmasse aufzufassen sind (p. 392). Im Anfang finden sich im Mark nur Nervenkorperchen, aber noch keine Ganglienzellen (p. 393).

[2] Kœlliker, édition française. Paris, 1882. *Moelle épinière*, p. 601 et suiv.

genèse des éléments de cet organe. Comme son excellent traité se trouve entre les mains de tout le monde, nous serons très bref dans l'analyse que nous ferons de la partie d'histogenèse qui traite des éléments de la moelle.

D'après cet auteur, chez le lapin la moelle n'est constituée, jusqu'au dixième jour de la vie utérine, que par des rangées de cellules allongées, épithéliformes, qui, vers le huitième jour, forment sept ou huit couches dans les parties latérales et postérieures, mais sont disposées que sur une seule rangée à la voûte et au plancher. Vers cette époque apparaît en même temps le cordon antérieur et le postérieur, et, un peu plus tard, la commissure antérieure.

D'après Kœlliker, la masse épithéliale formant primitivement la moelle se diviserait en deux couches, au moment et peut-être même avant l'apparition des cordons de la substance blanche. La couche externe présente des cellules plus arrondies que l'interne, qui conserve son caractère d'épithélium stratifié. Cette transformation est plus rapide dans la moitié ventrale que dans la dorsale; cette nouvelle couche est la substance grise.

L'épithélium qui borde le canal central et qui conserve son vrai caractère épithélial est formé par des cellules allongées cunéiformes ou fusiformes, leur noyau est allongé ou arrondi; elles envoient de tous les points où elles confinent à la substance grise des fibres délicates et pâles (fibres radiaires) qui pénètrent dans cette substance et s'y perdent.

Kœlliker ne croit pas qu'il existe en dehors des fibres aucune trace de substance intermédiaire. Les noyaux qui se trouvent dans cette substance appartiennent probablement d'après lui à des cellules, mais il n'a pu en reconnaître la forme.

Cet anatomiste ne pense pas que Hensen ait raison lorsqu'il suppose que la moelle est limitée à cette époque par une membrane.

Les transformations qui se passent ultérieurement sont, d'après cet auteur, les suivantes : la substance grise augmente par suite d'une transformation de l'épithélium ; d'autre part, les éléments qui la forment prolifèrent, et les points où ce processus est le plus

actif sont les cornes antérieures et les postérieures. Le premier processus amène le rétrécissement du canal central, surtout dans sa moitié postérieure, et son épithélium devient en partie de la substance grise, en partie le tissu fibreux de la substance grise. Vers le quatorzième jour (chez le lapin), on observe facilement que les éléments des cornes postérieures sont plus petits et plus serrés que ceux des cornes antérieures.

Là se bornent les recherches de cet auteur; il ne va pas plus loin et ne nous renseigne pas sur les transformations que doivent subir les éléments de la substance grise embryonnaire pour arriver à l'état adulte.

III. — Du début de la formation de la moelle jusqu'à l'apparition des cellules nerveuses.

Tube neural primitif, sa structure. Apparition de la substance grise. Moelle d'un embryon de brebis long de 12 millimètres. Mode de genèse des éléments de la substance grise. Structure de la substance grise embryonnaire dans les embryons de mammifères. Structure de cette substance dans les embryons de squale.

Les premiers stades du développement de la moelle ont surtout été étudiés chez les oiseaux et les reptiles. Cependant divers auteurs, parmi lesquels nous ne citerons que Hensen [1], Kœlliker [2] et His[3], les ont étudiés chez les jeunes embryons de mammifères, et Balfour chez les squales. Aussi renverrons-nous à leurs travaux pour tous les détails qui concernent la formation du repli de l'ectoderme, de la fermeture du tube médullaire et de la forme qu'il affecte durant les premiers moments du développement, ce qui nous permettra, afin d'éviter les répétitions inutiles, d'être très bref sur ce sujet; aussi ne mentionnerons-nous que ce qui se rapporte

[1] Hensen, Entw. d. Kaninchens u. Meerschweinchens (*Zeitschrift fur Anat, und Entewick*, t. I, 1876).

[2] Kœlliker, *Traité d'embryogénie de l'homme*. Traduction française, p. 107 et 601 et suivantes.

[3] His, Ueber die Anfange des peripherischen Nervensystems (*Arch. f. Anat. und. Phys. anat abth.* 1879, p. 455). Ueber das Auftreten der weissen Substanz und der Wurzelfasern am Rückenmark menschlicher Embryonen (*Ibidem*, 1882, p. 374).

absolument au but de notre travail, c'est-à-dire à la structure des éléments.

La moelle apparaît d'abord chez presque tous les vertébrés, sous la forme d'un repli de l'ectoderme situé au milieu du corps de l'embryon et connue sous le nom de *sillon dorsal;* celui-ci passe bientôt à l'état de tube fermé; ce tube continue à s'allonger dans cet état, et, ainsi que Kœlliker le fait observer, ce fait a une grande importance, car il montre qu'il n'est pas nécessaire que la moelle apparaisse d'abord sous la forme d'une gouttière. Du reste dans un grand embranchement de la famille des poissons, chez les Teléostoniens, ainsi que Goette l'a montré, la moelle épinière provient d'un épaississement de l'ectoderme, plus tard Henneguy[1], en reprenant les recherches de Goette sur les œufs de la truite, est arrivé à des conclusions se rapprochant beaucoup de celles de cet auteur, dont la principale pour nous est que l'ébauche de la moelle se forme aux dépens de l'ectoderme, sans que la lame cornée n'y prenne aucune part.

Lorsqu'on examine sur une coupe transversale l'axe nerveux d'un embryon, au moment où cet axe vient de se fermer par le rapprochement de ces lèvres supérieures, on voit qu'il est déjà formé sur ces côtés par plusieurs couches de cellules épithéliales, dont l'aspect diffère de celui des cellules qui forment l'ectoderme. En effet, tandis qu'il n'existe que deux couches de cellules dans l'ectoderme cutané, celui qui forme l'axe nerveux embryonnaire en contient déjà dans ses parties latérales un plus grand nombre, et les cellules les plus proches du canal de l'épendyme sont allongées dans le sens de leur hauteur; leur noyau est généralement élliptique, tandis que celles qui leur font suite en se dirigeant vers la périphérie de la moelle sont plus courtes, et leur noyau, toujours elliptique, se rapproche cependant un peu de la sphère.

Les cellules bordant le canal de l'épendyme sont les cellules-mères de toutes les autres, c'est d'elles que dériveront tous les éléments propres à la moelle.

[1] HENNEGUY, *Comptes rendus*, 18 décembre 1882.

On peut se rendre compte de la façon dont les cellules-mères forment les autres, si on commence par étudier celles qui composent la moelle au voisinage de la partie postérieure, puis qu'on dirige progressivement son observation vers les parties latérales; car tout à fait dans le haut du bord postérieur les cellules sont sur un rang unique, plus bas elles sont sur deux, puis ensuite sur trois, quatre, cinq rangs, etc.

Lorsque la cellule est unique (surtout si elle est un peu écartée de ses voisines par le hasard de la préparation), on voit qu'elle est formée d'un noyau elliptique volumineux, entouré d'un peu de protoplasma homogène et très transparent; ce protoplasma n'est bien visible qu'en avant et en arrière du noyau, sur les côtes; ce n'est qu'avec de puissants objectifs qu'on parvient à le distinguer sous la forme d'une mince lamelle; du côté du canal de l'épendyme la cellule se termine par une sorte de plateau extrêmement mince, c'est à ce plateau que le canal doit d'être si nettement délimité[1], tandis que du côté externe elle s'implante sur la basale, désignée par Hensen sous le nom de *membrana prima* (voy. *Hist.*, p. 197).

Un peu plus bas, on trouve deux cellules réunies entre elles par un mince filament de protoplasma allant de l'une à l'autre ; plus bas encore, dans les points où les cellules se trouvent sur trois, quatre, cinq et même six rangées, on observe que les cellules suivant la première en diffèrent en ce qu'elles sont plus courtes, plus arrondies, en un seul mot ; mais elles sont toutes reliées entre elles par un mince filament protoplasmique, de sorte qu'elles forment une chaîne monoliforme, connue sous le nom de *chaîne de prolifération*. Les

[1] M. J. Renaut, dans un travail fort intéressant sur les « centres nerveux amyéliques » (*Archives de physiologie nor. et path.*, 1881, p. 593), appelle le plateau de ces cellules *cuticule;* quoique je sache que cet auteur pourrait apporter de nombreuses pièces justificatives à l'appui de cette manière de désigner le pateau des cellules bordant le canal de l'épendyme, je la considère comme tout à fait défectueuse et pouvant induire en erreur: le mot cuticule doit être conservé pour désigner une membrane amorphe tenant d'une seule pièce et étendue à la surface d'un organe et non un épaississement du protoplasma cellulaire, épaississement qui fait partie intégrante de la cellule et ne s'en détache pas lorsque celle-ci est isolée.

cellules sont à ce moment très pressées les unes contre les autres, leur protoplasma étant peu développé, le nevraxe paraît être formé uniquement de noyaux. Le noyau de toutes les cellules est vésiculeux, légèrement granuleux, renferme toujours un nucléole, quelquefois deux, à moins qu'elles ne montrent des signes de division indirecte, à propos de laquelle nous reviendrons plus loin. Dans la région dorsale, le canal est formé par une simple pente longitudinale terminée à ses deux extrémités par une légère dilatation, ce qui lui donne sur une coupe transversale l'aspect d'un haltère[1]. L'état de de la moelle que nous venons de décrire est celui de la moelle du poulet au troisième jour de l'incubation, et celui du lapin au huitième jour de la vie intra-utérine.

Si nous examinons maintenant la moelle d'un embryon de poulet de 24 heures plus vieux ou d'un lapin âgé de 10 jours, nous verrons que si l'aspect général de cet organe n'est pas sensiblement modifié, il s'est produit des modifications dans sa structure intime. A l'aide d'un moyen grossissement (150 diamètres) on voit d'abord que les noyaux sont plus écartés les uns des autres que dans les moelles plus jeunes, cela vient de ce que le protoplasma des cellules s'est beaucoup développé ; elles ne se tiennent plus entre elles et elles envoyent de longs prolongements protoplasmiques qui se dirigent tous vers la périphérie de la moelle, quelques-uns mêmes traversent la membrana prima pour former les racines antérieures, facilement visibles à cette époque. On voit aussi apparaître sur les deux côtés de sa moitié inférieure une ou deux rangées de cellules plus sphériques que les autres, c'est le rudiment de la substance grise ; en même temps la substance blanche fait son apparition sur toute la longueur, des deux côtés latéraux de la moelle.

Nous n'insisterons pas plus longtemps sur ces états de la moelle, car ils ont souvent été décrits, et nous passerons de suite à la description de la moelle d'un embryon de brebis

[1] Kœlliker, édition française, (*fig.* 109), et *Elements of Embryology* de Foster et Balfour. Londres, 1874, (*fig.* 44).

âgé de 20 jours, âge qui correspond à celui d'un embryon humain d'un mois.

Une coupe transversale de la moelle dorsale d'un embryon de brebis long de 12 millimètres[1] présente une forme qu'il est difficile de décrire, aussi je ne l'entreprendrai pas et je renverrai à la figure[1], qui la représente. L'examen le plus rapide montre que la moelle est beaucoup plus développée dans sa portion antérieure que dans sa portion postérieure; que la substance blanche occupe un espace assez considérable sur les côtés et que la commissure antérieure existe à l'état d'ébauche.

Le canal de l'épendyme a aussi changé d'aspect; il affecte une forme losangique, il est très dilaté presque en son milieu; je dis presque en son milieu, car la partie inférieure du losange est très retrécie et beaucoup plus longue que la partie postérieure.

Le bord du canal de l'épendyme est bordé sur ses côtés par plusieurs rangées de cellules épithéliales (7 à 8 rangées), mais à la voûte et au plancher elles sont sur une seule couche.

Ces cellules sont des cellules allongées, à sommet assez large, terminé pour les cellules de la première rangée par un mince plateau, et leur base se prolonge en un long filament très fin, qui va se perdre au milieu des cellules suivantes ou qui pénètre jusque dans la substance blanche entourant la moelle; ces prolongements forment ce que Hensen et Kœlliker[2] ont décrit sous le nom de fibres radiaires. Le noyau de ces cellules est volumineux, un peu allongé, ne se colore

[1] Pour l'âge des embryons de brebis et de vache, nous l'avons déterminé d'après Gurlt et Chauveau: pour celui des embryons humains, d'après les descriptions qu'on trouve dans le *Manuel de médecine légale* de Briand et Chaudé (9e éd., 1874, p. 158-159), en nous aidant des figures publiées par divers auteurs et des renseignements plus ou moins exacts qui nous avaient été donnés. Pour les embryons de brebis et de vache, nous donnerons toujours la longueur en centimètres, longueur mesurée du frontal à la naissance de la queue, et nous indiquerons en note le développement des vertèbres. Les vertèbres n'existent pas encore, il n'y a en avant de la moelle qu'un petit amas cylindrique de cellules qui forment la corde dorsale.

[2] Kœlliker, *loc. cit.*, p. 238.

presque pas par le carmin et l'hématoxyline, et renferme souvent des granulations.

Sur les côtés de la moitié inférieure des cellules épithéliales se trouve une nouvelle couche cellulaire, qui apparaît sur une coupe transversale sous la forme d'une proéminence demi-circulaire, forme qui correspond en réalité à celle d'un demi-cylindre appliqué de chaque côté des cellules épithéliales isolées, qui occupent la place où se trouvaient les *chaînes de prolifération*, car ce sont ces cellules qui limitent le canal de l'épendyme; cette couche est le rudiment de la *substance grise*.

Cette couche, quoiqu'elle ne se confonde pas avec celle qui forme les cellules épithéliales, n'en est pas séparée; au contraire, les prolongements cellulaires de l'une pénètrent dans l'autre; on se rend bien compte de ce qui fait que ces couches quoiqu'il n'existe pas de limite nettement tranchée entre elles ne se confondent pas, si on les étudie sur une coupe transversale, à l'aide d'un grossissement moyen.

En effet, sur une coupe transversale d'une moelle, qui aura été traitée comme nous l'avons dit plus haut par un mélange d'acide osmique et d'alcool et colorée soit par le picrocarminate d'ammoniaque, soit par l'hématoxyline (*fig.* 2), on verra que la couche rudimentaire de la substance grise est formée par des cellules ayant non un protoplasma réuni en une masse unique autour du noyau, mais que celui-ci est plus ou moins régulièrement étoilé, que les prolongements de ses cellules, généralement multiples, vont dans différents sens, mais suivent cependant deux directions principales; l'une d'elles est parallèle à la direction des fibres radiaires, et les prolongements qui la forment vont ou se perdre dans la substance blanche, ou bien contribuent à la formation des racines postérieures; l'autre direction est suivie presque uniquement par les prolongements des cellules les plus voisines de la couche de cellules épithéliales qui bordent le canal de l'épendyme; ces fibres vont de haut en bas et forment par leur réunion la commissure antérieure. Ce sont ces dernières cellules qui sont la cause de la démarcation nette qui existe entre la couche des vraies cellules épi-

théliales et celle des cellules qui forment le rudiment de la substance grise.

On remarque que les cellules qui forment cette substance ont deux sortes de noyaux.

Les unes ont un noyau qui se colore vivement par le carmin et l'hématoxyline ; ils sont généralement plus petits que les autres, car ils n'ont en moyenne que 4 à 5 μ, tandis que les autres mesurent 7 à 8 μ; ces derniers noyaux sont généralement sphériques, s'imbibent peu par les matières colorantes, renferment des granulations et ont tout à fait le même aspect que ceux de la majorité des cellules épithéliales.

Je viens de dire que la majorité des noyaux des cellules épithéliales ne se colorent que faiblement par le carmin et l'hématoxyline ; en effet, dans les couches de cellules épithéliales allongées qui bordent le canal de l'épendyme, on rencontre quelques cellules qui n'ont pas tout à fait les mêmes caractères que leurs voisines, la cellule est généralement moins large, le noyau allongé présente les mêmes réactions micro-chimiques que les petits noyaux de la couche de la substance grise.

Boll dit (*loc. cit.* et *Hist.*; p. 193) que dès le quatrième jour de l'incubation chez le poulet on reconnaîtra dans les cellules formant le cerveau deux espèces de cellules, l'une qui deviendra la cellule de la névroglie, l'autre la cellule nerveuse ; nous trouvons-nous en présence de ces deux espèces de cellules ? Je ne le crois pas. Nous n'avons affaire ici qu'à une seule forme de cellule, la différenciation qui plus tard se fera entre la cellule névroglique et la cellule nerveuse n'existe pas encore, car tout me porte à croire que les cellules qui possèdent des noyaux volumineux sont des cellules en voie de reproduction ; d'abord leur noyau est semblable en tout point à celui des cellules épithéliales qui bordent le canal de l'épendyme, et je pense qu'il ne fait aucune doute pour personne que ces cellules ne soient les éléments générateurs de toutes les cellules qui formeront la moelle adulte, en faisant abstraction bien entendu des éléments des vaisseaux sanguins et lymphatiques et de ceux des septas dérivant de la pie-mère.

Donc, il me semble qu'il est plus naturel d'admettre que ces cellules sont des cellules en voie de reproduction, que de dire, comme Boll l'a fait pour le cerveau, qu'il y a déjà dans un âge si jeune une différence entre des cellules devant former les cellules de la névroglie et les cellules nerveuses.

Ces cellules sont du reste, sauf la différence du noyau que je viens d'indiquer, toutes semblables entre elles ; elles ne sont pas,comme Boll et Eichhorst l'ont prétendu, des noyaux, englobés dans une substance intermédiaire commune, mais elles ont chacune un protoplasma distinct, quoique mou et ne possédant pas des contours nettement indiqués, comme c'est le propre de presque tous les cellules embryonnaires ; elles répondent tout à fait à la définition de la cellule telle que Max Schulze l'a donnée : « un fragment de protoplasma nucléé, vivant d'une vie indépendante, et n'étant limité que par la propriété qu'il possède de ne pas se mélanger au milieu ambiant. »

Si l'existence de ce protoplasma, je puis même dire de l'individualité de chaque cellule, à cet âge de la vie embryonnaire, n'a pas été reconnue d'une façon nette par aucun de mes prédécesseurs, pas même par des anatomistes aussi distingués que Hensen et Kœlliker, quoiqu'on voie facilement en lisant leurs travaux qu'il leur répugne d'admettre que les noyaux du rudiment de la substance grise soient simplement compris entre des fibres entre-croisées, c'est, je crois, que les méthodes employés par ces savants ne leur permettaient pas de les observer.

En effet le protoplasma de ces cellules est si mou, qu'il se retracte avec la plus grande facilité ; d'un autre côté, si on l'étudie sur des moelles fraîches,il est si dulcible, les cellules sont si peu différenciées les unes des autres, qu'elles paraissent former une masse unique.

Je viens de dire que je croyais que Kœlliker et Hensen n'avaient pas pu reconnaître le protoplasma entourant chaque noyau à cause de la défectuosité de leurs méthodes ; ces deux auteurs ont en effet employé pour leurs recherches soit des solutions d'acide osmique à 5 0/00, soit du liquide de Müller ; hors ces deux réactifs ainsi que les solutions de sel

de chrome et beaucoup d'autres procédés mis plus rarement en usage, comme l'acide azotique recommandé par Gaule, le liquide de Kleinenberg, les solutions d'acide picrique et de bichlorure de mercure, etc., si elles sont, ainsi que ma propre expérience me l'a montrée, précieuses pour l'étude de certains détails, elles sont par contre toutes inférieures à l'emploi du mélange d'acide osmique et d'alcool pour la délimitation des cellules; car après l'emploi de tous ces réactifs, sauf ce dernier, le protoplasma de toutes les cellules semble se confondre en une masse unique et les prolongements cellulaires paraissent être tout à fait indépendants.

Je viens de dire que je pense que les gros noyaux sont ceux de cellules en voie de reproduction; mais à ce propos je suis forcé de faire une observation. On sait que de nos jours, malgré les travaux de Mayzel[1], Drasche[2], P. Frasse[3], Brass[4], et quelques prudentes réserves de Flemming[5], on a une tendance à considérer comme étant la caractéristique d'une division cellulaire, les élégantes figures chromatiques qu'on obtient en colorant, soit par l'hématoxyline, soit par quelques couleurs dérivées de l'aniline, les tissus dans lesquels on suppose que les cellules doivent se reproduire, tissus qui ont été, au préalable, traités par des réactifs convenables.

Les plus prudents reconnaissent que ces figures chromatiques n'existent pas toujours, mais que les figures achromatiques, c'est-à-dire celles que forment les filaments incolores de l'Aster, se montrent constamment dans les cellules se multipliant.

Or, dans la couche de cellules qui forme la substance grise, couche qui fait excessivement rapidement son apparition et qui contient de nombreux vaisseaux, je n'ai jamais rencontré aucune cellule en voix de division indirecte.

[1] Mayzel, Regeneration d. Epithels (*Arb. Hist. Labor.* Varsovie, 1878).
[2] Drasche, Zur Frag d. Regeneration (*Sitzber. Wien Acad.* Band. 80, 1879).
[3] Fraisse, Brass und d. regeneration (*Zool. Anzeig.*, 1883, p. 683).
[4] Brass, Biologische Studien. Ersten Theil. Organisation d. Thiere Zelle. Halle 1883 et Die chromat. Substanz, etc. (*Zool. Anzeig.*, 1883, p. 681).
[5] Flemming, *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung.* Leipzig, 1882.

N'en ayant rencontré aucune trace dans des préparations que j'avais faites assez rapidement et sans grand soin, tant j'étais persuadé qu'elles devraient être abondantes, j'ai d'abord étudié spécialement, pour parvenir à résoudre cette question, un grand nombre d'embryons de poulet, en employant les réactifs les plus recommandés, pour la recherche des figures chromatiques et achromatiques, sans en voir une seule en dehors des deux premières couches de cellules épithéliales bordant le bord du canal de l'épendyme, quoiqu'elles fussent toujours très abondantes dans la couche de cellules se trouvant sur le bord immédiat de ce canal.

J'ai ensuite repris ces recherches sur une série de jeunes embryons de lapin âgés de 10 à 15 jours et sur quelques embryons de mouton; le résultat auquel je suis arrivé a été constamment le même que celui que j'avais obtenu avec les embryons de poulet, c'est-à-dire qu'il n'y avait aucune trace de division indirecte ou de karyokinèse dans la couche de cellules embryonnaires formant la substance grise (voy. *fig.* 3).

En présence de ces faits, que faut-il conclure ? Il ne reste, il me semble, que deux hypothèses admissibles; car il est impossible de m'objecter que si je n'ai pas trouvé des figures de division indirecte, c'est que je m'étais placé dans de mauvaises conditions, puisque je les trouvais en abondance dans d'autres points de l'embryon et en grand nombre dans la moelle elle-même, au voisinage du canal de l'épendyme, mais nul au voisinage ou dans la substance grise, où le raisonnement *a priori* semble indiquer qu'elles doivent être nombreuses.

La première hypothèse qu'on puisse formuler est la suivante, elle est en même temps la plus probable, c'est qu'il existe pour les cellules formant la substance grise embryonnaire un autre mode de division ou plutôt de reproduction cellulaire que celui connu sous le nom de division indirecte ou de karyokinèse. Quel est-il? Je suis incapable de le dire, ou même d'en indiquer un, car mes recherches n'ont pas porté dans cette direction.

La seconde hypothèse est la suivante : toutes les cellules de la moelle, sans aucune exception, se forment dans les rangées de cellules qui bordent immédiatement le canal central;

elles émigrent de là vers la périphérie pour former la substance grise, ou bien elles repoussent les cellules situées derrière elles, et celles-ci changent de forme à mesure qu'elles s'approchent de la périphérie. Mais cette hypothèse me paraît difficile à admettre; en effet, la présence des cellules en voie de reproduction, sur le bord du canal central, s'explique par le fait qu'à partir de l'époque que nous étudions et jusqu'à une autre époque de beaucoup ultérieure, le canal de l'épendyme augmente de volume; or, il ne peut augmenter de volume que parce que les cellules qui le limitent deviennent soit plus grosses, soit plus nombreuses; comme elles ne deviennent pas plus grosses, ce dont il est facile de s'assurer par la mensuration, et qu'elles deviennent par contre beaucoup plus nombreuses, la prolifération des cellules épendymaires est expliquée; il est facile de faire l'observation suivante, qui confirme cette manière de voir. Lorsque les filaments du noyau sont divisés en deux groupes, il est très rare d'en rencontrer qui ne soient pas disposés l'un à côté de l'autre, suivant une ligne parallèle au bord du canal de l'épendyme, et la plaque équatoriale qui se trouve entre les deux fragments du fuseau est perpendiculaire à ce bord; cette disposition me semble indiquer que la cellule se divise en long, de façon à fournir deux cellules dont les grands axes sont parallèles, et non pas deux cellules situées à la suite l'une de l'autre, comme cela serait le cas si les cellules de la substance grise venaient de celles qui bordent le canal de l'épendyme.

La formation de la substance grise fœtale est précédée de la pénétration de vaisseaux dans la partie antérieure de la couche d'épithélium, qui forme alors uniquement la moelle primitive; ces vaisseaux s'avancent souvent jusqu'au voisinage immédiat du canal de l'épendyme, et il n'est pas rare d'en rencontrer qui n'en sont séparés que par une cellule ou deux. A mesure que la substance grise se développe, les vaisseaux la pénètrent et ne tardent pas à y former un riche réseau.

Renaut, dans le travail dont nous avons déjà parlé plus haut[1], donne une description de la substance grise embryon-

[1] RENAUT, Recherches sur les centres nerveux amyéliniques (*Archives de physiologie normale et pathologique*, 1881, 2e série, vol. IX, p. 593).

naire, qui s'écarte beaucoup de celle de Hensen et de Kœlliker, et qui, par certains points, s'approche de la mienne, mais qui, par beaucoup d'autres, s'en éloigne considérablement; aussi, avant de signaler les points sur lesquels nous différons, vais-je analyser la partie de son travail qui nous intéresse.

Pour cet auteur, si on étudie dans la substance grise une chaîne radiale, depuis son origine jusqu'à sa terminaison embryonnaire, on voit que le prolongement inférieur de la première cellule « présente sur son parcours une série de noyaux qu'elle entoure d'une mince pellicule brillante offrant le caractère du protoplasma desséché (p. 10) ». Souvent ces prolongements se divisent et leurs branches sont également couvertes de noyaux; souvent aussi elles s'anastomosent avec leurs voisines, de façon à constituer de véritables chaines arquées, « unies toutes les unes aux autres par des filaments grêles de protoplasma noyés dans une substance fondamentale liquide, analogue par ses réactions, par l'absence de coloration, sous l'influence des matières colorantes, au *Kittsubstanz* des épithéliums (p. 11). »

Dans les points où les vaisseaux ont pénétré, autour de chaque noyau se développe un protoplasma transparent, hyalin, qui repousse à la périphérie les filaments venant des cellules épendymaires, qui gardent « leur aspect primitif (celui d'un protoplasma desséché); seulement, au lieu d'enfermer exactement le noyau dans leur écartement, ils forment une mince bordure brillante à la masse protoplasmique circumnucléaire (p. 12) ». Ces filaments, qui conservent leurs relations anciennes, malgré le développement du protoplasma, ont pour Renaut la signification d'un *exoplasme* analogue à celui qui constitue les points de Schultze et les longs filaments de Ranvier, dans la couche des cellules du corps muqueux de Malpighi.

Les faits avancés par Renaut peuvent se résumer dans la phrase suivante que je lui emprunte : « Autour des noyaux se développe une masse protoplasmique qui refoule à la périphérie le protoplasma primitif, réduit à l'état d'exoplasme et comme desséché; les noyaux eux-mêmes deviennent volumineux; l'élément semé à l'état de grain par la prolifération

épendymaire tend progressivement, en présence des vaisseaux, à vivre de plus en plus activement, en même temps que sa différenciation s'accuse. Dans le névraxe épithélial, les vaisseaux sanguins se sont donc introduits comme pour activer la marche et l'intensité des phénomènes évolutifs et trophiques (p. 15). ».

Le mode de préparation qui nous a paru donner les meilleurs résultats, c'est-à-dire le mélange d'acide osmique et d'alcool, ne montre nullement que les extrémités des cellules épendymaires aient l'aspect d'être formées par du protoplasma desséché, le protoplasma qui les forme est un protoplasma homogène et très transparent; il est vrai que, par suite de l'action d'une solution à 1 0/0 d'acide osmique pendant vingt-quatre heures, comme l'a employé Renaut, il prend un aspect encore plus homogène et plus réfringent; mais cependant cet aspect est loin d'être celui du protoplasma desséché.

A l'époque où la substance grise fait son apparition dans la partie antérieure de la moelle, il n'existe plus, contrairement à l'assertion de Renaut, dans ce point de la moelle, de chaîne de prolifération; il suffit pour s'en convaincre de jeter un coup d'œil sur la figure 2, qui représente une partie de la portion antérieure de la moelle d'un embryon de mouton âgé de 20 jours. Ce dessin représente très exactement la préparation; M. Karmanski en a dessiné chaque cellule à la chambre claire. Les cellules sont, dans la grande majorité des cas, déjà indépendantes, et je crois que l'aspect qu'a décrit M. Renaut est dû à l'emploi de l'acide osmique pur, car j'ai obtenu par le même procédé que le sien des préparations qui s'accordent dans tous les points avec sa description. Mais je suis porté à penser que cet aspect ne correspond pas à la réalité, car d'abord nous savons tous que l'acide osmique seul rend tous les protoplasmas, et surtout ceux des cellules embryonnaires, d'une très grande homogénéité, surtout si son emploi est prolongé; il me suffit, pour prouver la vérité de mon dire, de citer les résultats qu'il donne dans l'étude de la karyokinèse. Lorsqu'il agit un temps très court, les figures de division sont parfaitement visibles; s'il agit un temps trop long, le noyau devient homogène, et il est impossible d'en voir la structure.

Or, le mélange d'alcool et d'acide osmique que j'ai employé me permettait, lorsque j'avais l'heureuse fortune de pouvoir y plonger mes embryons de suite après la mort de la mère, de voir des détails qui altérent aussi rapidement que ceux de la division indirecte des noyaux.

Puisque mes procédés d'étude ne m'ont pas montré autour des noyaux des chaînes de prolifération, un filament de protoplasma desséché, je n'ai pas pu voir ce protoplasma desséché être repoussé à la périphérie par celui qui se développe entre lui et le noyau, et par conséquent je suis forcé de rejeter l'*exoplasme* qui réunit les cellules entre elles.

Les prolongements des cellules ont tous exactement la même structure que le protoplasma qui entoure le noyau ; ce ne sera que beaucoup plus tard, ainsi que nous le verrons par la suite, qu'il se produira une différenciation dans le protoplasma des cellules nerveuses et des cellules de la névroglie. Ce n'est pas seulement par l'étude des coupes que je me suis assuré de ce que j'avance, mais aussi par l'examen attentif d'un grand nombre de dissociations, faites après l'emploi de l'alcool au tiers, du picro-carminate et de l'acide osmique ou de celui du mélange d'alcool et d'acide osmique.

Quant à la substance fondamentale liquide, qui serait, d'après Renaut, analogue au *kittsubstanz* des épithéliums, je suis porté à la considérer comme du simple plasma baignant les éléments; en effet, lorsqu'on fait agir une solution de nitrate d'argent ou mieux de lactate sur un petit embryon, puis qu'après durcissement on fasse des coupes transversales de celui-ci, on ne trouve pas de lignes intercellulaires semblables à celle des épithéliums, mais seulement çà et là entre les cellules de gros traits noirâtres très granuleux.

La moelle des embryons de mouton d'un âge immédiatement au-dessus de celui que je viens de décrire, c'est-à-dire ayant 16, 18 et 20 millimètres de long, continue à se développer de la façon suivante : d'abord la colonne qui forme de chaque côté le rudiment de la substance grise s'agrandit progressivement dans tous les sens et finalement envahit en entier les côtés du canal central, en ne laissant substituer qu'une mince couche d'épithélium autour de lui ; en même temps la subs-

tance blanche se développe de plus en plus et entoure complètement la substance grise.

Mais nous ne suivrons pas ces transformations une à une, nous nous contenterons de les signaler, car elles ont été décrites au long dans les nombreux travaux qui roulent sur le développement des différentes parties de la moelle et nous passerons de suite à la description de la moelle d'un embryon de mouton long de 25 millimètres[1].

En examinant une coupe transversale de la moelle d'un embryon de cet âge, on s'aperçoit de suite que le volume de la moelle a considérablement augmenté. En effet, elle mesure alors 1,200 μ de long et 1,400 μ de large suivant un axe qui la diviserait en deux moitiés égales antérieure et postérieure.

La substance blanche enveloppe complètement la moelle, mais elle n'a pas partout la même épaisseur, celle-ci va en diminuant en allant de l'extrémité antérieure à la postérieure.

Le canal de l'épendyme d'un volume proportionnellement considérable affecte, vu sur une section transversale, une forme fort compliquée, mais son diamètre longitudinal l'emporte toujours sur le transversal; il est bordé dans tous ces points par des cellules épithéliales allongées, celles-ci sont disposées sur deux ou trois couches le long de son bord le plus inférieur, parallèle à la commissure antérieure, nettement développée à ce moment; puis sur une rangée unique peu serrée, le long du premier tiers antérieur; enfin sur quatre à cinq rangs à sa région moyenne, et à partir de là jusqu'au haut du canal elles deviennent de plus en plus serrées; en même temps on voit partir de leur extrémité profonde des chaînes de prolifération tout à fait semblables à celles qui composaient uniquement la moelle, avant que la substance grise ait fait son apparition, et alors que la moelle n'était formée que de plusieurs rangs de cellules, toutes semblables entre elles.

[1] L'embryon de mouton long de 25 millimètres est âgé d'environ six semaines et correspond comme développement à un embryon humain de huit semaines. Le corps de la vertèbre est formé, ainsi que les apophyses transverses; il existe aussi de chaque côté un petit rudiment de l'arc; le tout est cartilagineux.

La substance grise affecte deux aspects différents, suivant qu'on l'examine dans la région antérieure ou dans la postérieure. (Nous évitons avec dessein d'employer le mot corne, car la substance grise n'est pas encore divisée en cornes.) A cette époque de la vie embryonnaire, la moelle présente sur la moitié droite ou gauche d'une coupe transversale la forme d'un demi-cercle légèrement elliptique, surtout à sa partie postérieure; la corde de ce demi-cercle est figurée par le bord du canal de l'épendyme, qui est très sinueuse.

Dans la région antérieure, la substance grise est formée par des cellules à protoplasma anguleux envoyant de longs prolongements, qui se dirigent les uns de haut en bas, pour former la commissure antérieure; les autres ont une direction radiaire et vont former la substance blanche périphérique.

Les noyaux de ces cellules paraissent presque tous être homogènes, ils absorbent facilement les matières colorantes, ils sont très petits et ne mesurent pas plus de 3 μ.

Le protoplasma qui forme ces cellules est très mou, parait facilement malléable, renferme quelques granulations très fines ; il n'est pas disposé régulièrement autour du noyau, mais est anguleux et envoie des prolongements dans diverses directions.

Tous ces prolongements en s'entre-croisant forment une espèce de réticulum dont les travées ont deux directions principales, comme nous l'avons dit plus haut. Les cellules ne sont pas très serrées les unes contre les autres, car on ne compte en moyenne que dix cellules dans 50 μ carrés sur une coupe ayant 1/200 de millimètre d'épaisseur.

Dans la région postérieure, c'est-à-dire dans celle qui forme le tiers supérieur de la moelle, on remarque un aspect différent : d'abord les chaînes de prolifération, presque absentes dans la région antérieure, y sont très abondantes et très nombreuses au voisinage du canal de l'épendyme. Les cellules qui les forment sont très pressées les unes contre les autres et donnent un aspect particulier à cette région. Entre l'extrémité périphérique des chaînes de prolifération et la substance blanche, s'étend un espace renfermant des cellules semblables à celles qui forment la partie antérieure de la subs-

tance grise; cependant il faut noter qu'elles sont en général plus petites; leur noyau est aussi moins volumineux, car il ne mesure pas plus de 4 μ; elles sont aussi plus pressées les unes contre les autres : en effet, elles sont au nombre de 30 dans 50 μ carrés, et elles étaient, dans le même espace de la région antérieure, seulement au nombre de 10.

Les vaisseaux sanguins sont aussi beaucoup moins nombreux dans cette région que dans l'antérieure. Il est du reste un fait constant, c'est que plus les vaisseaux seront abondants plus le tissu gris embryonnaire sera développé.

L'aspect de la région de la moelle que nous venons de décrire est celui qu'avait la région antérieure au début de la formation de la substance grise, et cela n'a rien d'étonnant lorsqu'on se souvient, que c'est dans la région antérieure que la substance grise s'est d'abord développée, et qu'elle a envahi progressivement les deux côtés de la moelle en allant de bas en haut.

Comme il résulte de la description que je viens de faire, on voit qu'il n'existe dans la substance grise de la moelle d'un embryon de mouton, correspondant comme âge à un fœtus humain de 5 à 6 semaines, outre les cellules épithéliales et les cellules des chaînes de prolifération, qu'une seule espèce de cellule et non pas deux espèces, l'une devenant une cellule nerveuse, l'autre une cellule de la névroglie, ainsi que Boll et Eichhorst l'ont prétendu.

L'espèce que nous retrouvons est semblable aux cellules à noyau absorbant vivement les matières colorantes que nous avons décrites dans la moelle d'un embryon de mouton de 12 millimètres; l'autre espèce de cellules que nous avions rencontrée dans cette moelle, c'est-à-dire celle qui contient un noyau volumineux et clair, a disparu. Ceci me semble être une preuve de plus apportée à l'appui de notre supposition, que ces cellules sont des cellules en voie de division.

En résumé, nous n'avons qu'une seule espèce d'élément embryonnaire dans la substance grise, et cet élément deviendra soit une cellule nerveuse, soit une cellule de la nevroglie.

Veux-je dire par là que déjà à cette époque les cellules

embryonnaires formant la substance grise, ou, pour employer une expression plus courte, les *myéloblastes*, ne sont pas déjà divisés en deux groupes, et que toutes les cellules indistinctement envoient des prolongements pour former la substance blanche. Non, car je pense que déjà à cette époque il existe une différence entre les myéloblastes. En effet nous voyons facilement partir de certaines régions de la moelle de fines fibres qui se dirigent à la périphérie dans les racines nerveuses. Que sont ces fibres, sinon des prolongements cellulaires destinés à devenir les cylindres d'axe des tubes des racines; car nous ne pouvons pas admettre pour un seul instant que ces fibres ne restent toujours en rapport avec les cellules dont elles partent, et supposer qu'elles se détacheront des cellules qui les ont émises pour se souder sur une autre cellule. Mais je ne saurais trop le répéter, avec les moyens d'investigation que nous possédons, ou, pour être plus précis, avec ceux que j'ai mis en usage (et que je crois, si je m'en rapporte aux figures publiées, être supérieurs à ceux employés par nos devanciers), il nous est impossible, soit sur les dissociations, soit sur les coupes, de distinguer l'un de l'autre, chez les mammifères et les oiseaux que nous avons étudiés, le myéloblaste qui se transformera en cellule nerveuse et celui qui contient en puissance une cellule de la nevroglie.

En un mot, je suis complètement d'accord avec Hensen, pour considérer les cellules qui forment à cette époque la moelle comme les éléments générateurs des cellules nerveuses, et j'ajouterai des cellules de la nevroglie, mais non comme des éléments nerveux ou névrogliques ; de sorte que mes myéloblastes ne sont que les «nervenkroperchen» de Hensen.

Ici se place une observation importante, qui ne vient nullement, quoiqu'elle le paraisse d'abord, renverser ma manière de voir; au contraire, elle prouve que les méthodes que j'ai employées me permettent d'apercevoir même une différence très petite, lorsqu'elle existe entre les éléments.

Cette observation a été faite sur la moelle des embryons de l'acanthias, qui présente dans le cours de son développement

des particularités intéressantes, que nous ne ferons que signaler rapidement, ayant l'intention de décrire dans un prochain mémoire la formation des éléments de la moelle de ce poisson.

Mais avant d'aborder le sujet qui nous intéresse, je crois devoir rappeler que la substance grise de la moelle, sur une coupe transversale chez ces animaux, n'a pas la même forme que celle des mammifères. Les deux cornes postérieures sont soudées sur la ligne médiane et rejoignent le canal de l'épendyme, par un pédicule assez étroit; les deux antérieures, qui naissent par un pied assez mince à la hauteur de ce canal, s'en écartent pour s'élargir, de sorte que la forme de cette substance, comme le fait remarquer Viault[1], rappelle une feuille de trèfle. Les deux cornes antérieures correspondent aux folioles latérales; les deux cornes postérieures, réunies ensemble, à la foliole supérieure.

Jusqu'à ce que l'embryon de ce plagiostome ait une longueur de 30 à 45 millimètres, la moelle est formée uniquement par des rangées de cellules épithéliales et par une couche de substance blanche qui a atteint à cette époque une épaisseur notable; lorsqu'il a cette longueur, la substance grise fait simultanément son apparition en haut et sur les côtés des cellules épithéliales, de sorte que les cornes antérieures apparaissent ensemble; elles sont séparées l'une de l'autre par de la substance blanche. Cette apparition simultanée des deux cornes postérieures et antérieures constitue une différence entre le développement de cette moelle et celle des mammifères et des oiseaux; car chez eux, comme on s'en souvient, les cornes antérieures précèdent de beaucoup les postérieures : mais cette différence, quoique intéressante pour la morphogenèse, n'est rien surtout au point de vue de notre étude comparativement à la suivante. Parmi les cellules qui forment les cornes antérieures dans un embryon long de 60 millimètres, nous en remarquons quelques-unes dont le noyau est allongé, volumineux, et dont la masse de protoplasma considérable les distinguent des cellules plus petites qui les entourent.

Si nous étudions ces cellules sur des dissociations, nous les

[1] VIAULT, Recherches sur la moelle des plagiostomes (*Archives de zoologie exp.*, 1883, page 342).

reconnaissons de suite pour des cellules nerveuses à l'abondance, la forme de leur protoplasma et les nombreux prolongements qu'elles émettent.

Étonné de ce fait, car nous ne nous attendions pas à trouver de si bonne heure des cellules nerveuses dont la forme serait aussi avancée, nous avons étudié sur des coupes et des dissociations la moelle d'embryons plus jeunes, longs seulement de 35 et 40 millimètres, et nous avons retrouvé la même différence entre les noyaux des cellules formant la substance grise, c'est-à-dire que quelques cellules possédaient un noyau volumineux, avaient un protoplasma très développé, émettant déjà quelques courts prolongements très grêles; tandis que les autres cellules ne paraissaient au premier abord n'être formées que d'un noyau, autour duquel on distinguait avec peine une mince couche protoplasmique. En étudiant des embryons un peu plus âgés, c'est-à-dire ayant 40 à 50 millimètres de long, on voyait les cellules à gros noyaux revêtir successivement les caractères indiscutables des cellules nerveuses; tandis que celles qui possédaient des petits noyaux se transformaient en cellules nevrogliques. Chez un embryon long de 40 millimètres, une corne antérieure n'est formée, sur une coupe de 1 centième de millimètre d'épaisseur, que par 20 à 25 cellules, qui se détachent à peine comme un faible renflement des cellules épithéliales entourant le canal.

Donc, chez l'embryon de l'acanthias, il existe, aussitôt que les cellules de la substance grise se séparent des cellules épithéliales, une différence entre les cellules qui deviendront des cellules nerveuses et les cellules de la névroglie.

Boll avait donc raison de supposer que cette différenciation entre les cellules devait exister, mais il a eu tort de croire qu'on la voyait chez le poulet, et il a commis une plus grande erreur encore en affirmant que les cellules de la névroglie formaient au début du développement une masse unique.

Moelle d'un embryon de brebis de 45 millimètres de long. — Nous passerons de suite à l'étude de la moelle d'un embryon de brebis long de 45 millimètres, correspondant

commme âge à un fœtus humain de dix semaines[1]; car jusqu'à ce que l'embryon ait atteint cette longueur, la moelle ne change pas sensiblement d'aspect ni de structure, mais petit à petit elle prend la forme et il se passe dans ses éléments les modifications que nous allons décrire.

La moelle d'un embryon de brebis de 45 millimètres de long affecte sur une coupe transversale presque la même forme que celle qu'elle aura lorsqu'elle sera complètement développée. Cependant si la forme générale est la même, on y remarque de nombreuses différences; ainsi on voit que la scissure postérieure n'existe encore qu'à l'état rudimentaire, sous la forme d'un petit angle séparant dans le haut les deux faisceaux postérieurs, et que la scissure antérieure n'a qu'une faible profondeur; enfin le canal de l'épendyme est toujours très grand, il est cependant plus petit que celui de la moelle d'un embryon du brebis de 25 millimètres. Il affecte la forme d'un fuseau fortement renflé à son centre et tronqué à son extrémité inférieure. La diminution de grandeur qu'a subie ce canal est due surtout à un envahissement de son extrémité inférieure par les éléments de la moelle. Il est facile de constater, si on transporte l'un sur l'autre les tracés du contour des canaux de l'épendyme de ces deux moelles, que c'est par cette extrémité qu'il a diminué de volume et que les cellules qui le bordent sont en voie de prolifération. La substance blanche a aussi considérablement augmenté; elle entoure non seulement complètement la moelle, mais les faisceaux postérieurs et antérieurs sont devenus distincts des cordons latéraux ; car dans une moelle plus jeune il est presque impossible d'établir une limite entre les divers faisceaux, en prenant même comme ligne de démarcation les racines nerveuses.

Quant à la substance grise, elle n'est toujours pas divisée en deux cornes, cependant la substance blanche fait dans son intérieur une légère saillie, qui suffit pour indiquer où sera situé le *collum cornu*.

[1] Dans les vertèbres on trouve trois points d'ossification, un pour le corps et deux pour les lames.

Les cellules épithéliales qui bordent le canal de l'épendyme sont presque partout assez espacées les unes des autres, cependant dans deux points elles sont très nombreuses; l'un de ces points est situé au bas du canal de l'épendyme, juste à la troncature de ce canal, où elles sont très pressées les unes contre les autres et sont disposées sur plusieurs rangs (5 à 6 en moyenne); elles y forment de véritables chaînes de prolifération et elles envoyent de longs prolongements, qui tous convergent vers le haut de la scissure antérieure, de façon à ce que ces cellules et leurs prolongements forment une figure élégante, rappelant une urne allongée (Pl. IX, *fig.* 10). Lubbinoff avait déjà, en 1873, remarqué ce faisceau et l'avait décrit; mais il ne paraît pas avoir vu que les fines fibres qui le forment ne sont que les prolongements des cellules épithéliales bordant le canal. Ces prolongements cellulaires paraissent s'insérer par une extrémité très fine sur la pie-mère, qui a remplacé à cette époque la *membrana prima* de Hensen; il est difficile de dire s'ils s'y insèrent en réalité, tellement leur extrémité est fine; cependant cela me paraît probable, car si on essaye d'enlever la pie-mère d'autour de la moelle, ce qui est très facile à cet âge, on remarque toujours en ce point une déchirure.

Ces prolongements cellulaires sont si brillants et si pressés les uns contre les autres, qu'ils masquent presque complètement les fibres qui vont d'une moitié de la moelle dans l'autre, de sorte qu'on pourra au premier abord croire que la commissure blanche a disparu.

Sur les côtés latéraux, jusqu'au tiers supérieur du canal épendymaire, les cellules épithéliales sont assez espacées les unes des autres, elles sont très allongées et envoyent de longs prolongements dans la substance grise; dans le tiers supérieur, elles sont plus proches l'une de l'autre et forment de véritables chaînes de prolifération, qui augmentent considérablement en importance à mesure qu'on s'approche du sommet effilé du canal.

Dans la moelle d'un embryon de cet âge, comme dans celle de l'embryon de 25 millimètres, que nous avons décrite plus haut, la substance grise de la corne antérieure présente

en même temps des éléments plus gros et plus espacés que dans la corne postérieure; ceux-ci sont surtout abondants, dans cette dernière corne, au voisinage de la substance blanche et proche du canal de l'épendyme.

Cette différence entre les éléments formant les deux cornes n'a point lieu de nous surprendre; car, ainsi que nos prédécesseurs l'ont abondamment démontré et que nous avons déjà eu l'occasion de le dire, les éléments de la corne antérieure précèdent de beaucoup ceux de la corne postérieure.

Dans la corne antérieure, très riche en vaisseaux sanguins, les éléments affectent dans quelques points un certain ordre, ils forment de petits groupes. On en remarque surtout deux, parce que leurs noyaux sont plus volumineux que ceux des autres cellules et parce que le protoplasma cellulaire paraît plus dense : l'un est situé à la partie inférieure de la corne (*fig.* 10, *h*), le second latéralement proche du point où la substance blanche pénètre en forme de coin dans la substance grise. Il est difficile, même à l'aide de fort grossissements, si on n'a pas fait de dissociation, de reconnaître la structure intime des éléments de ces deux groupes cellulaires. Mais disons-le de suite, ce sont des groupes de cellules nerveuses en voie de formation; l'un, l'inférieur, est le groupe médian des cellules nerveuses de la corne antérieure ; l'autre, le groupe des cellules nerveuses de la corne latérale. On observe aussi, dans divers autres points, variables d'une coupe à l'autre, des cellules isolées qui offrent tout à fait le même aspect que les cellules formant ces deux groupes.

Comme nous avons maintenant rencontré des cellules qui sont indiscutablement des cellules nerveuses, nous suivrons, pour faciliter l'exposition de nos recherches, ces cellules nerveuses depuis leur apparition jusqu'à la fin de leur évolution, en les étudiant dans un chapitre à part. Toutefois nous donnerons en même temps dans ce chapitre la description de l'aspect que présente la moelle sur une coupe transversale. Nous étudierons de même séparément chacun des autres éléments de la moelle, c'est-à-dire les fibres nerveuses, les cellules de la névroglie et les cellules épithéliales.

IV. — Description générale de la moelle depuis l'apparition des cellules nerveuses jusqu'à la naissance et évolution de ces dernières.

Cellules nerveuses dans la moelle d'un embryon de brebis de 45 millimètres de long. Cellules nerveuses à noyaux diffus. Cellules nerveuses à double noyau. Moelle d'un embryon de brebis de 10 centimètres de long. Cellules nerveuses de cette moelle.

Cellules nerveuses de la moelle d'un embryon de brebis de 45 milimètres de long. — Pour pouvoir bien voir la forme et étudier la structure des cellules nerveuses, il est nécessaire de dissocier, à l'aide de l'alcool au tiers, des petits fragments de moelle et de les traiter comme nous l'avons exposé plus haut dans le chapitre des *méthodes*.

Dans une préparation faite, comme nous l'avons dit, avec la moelle d'un embryon de mouton de 45 millimètres, au milieu d'un grand nombre de noyaux auxquels restent attachés des fragments plus ou moins réguliers du protoplasma qui les entourait, des noyaux complètement isolés de leur protoplasma, on rencontre quelques cellules plus grandes que les autres, ayant une forme assez irrégulière, présentant de nombreux prolongements qui quelquefois se divisent en plusieurs branches; leur noyau est généralement volumineux, a un contour fort net et renferme de fines granulations et un ou deux nucléoles; en un mot, la forme et presque tous les autres caractères de ces cellules les font reconnaître comme ne pouvant pas être autre chose que des cellules nerveuses (*fig.* 5). Elles diffèrent cependant considérablement, dans leur structure intime, des cellules nerveuses adultes. Leur protoplasma ainsi que leurs prolongements ne sont pas fibrillaires; ils sont finement granuleux. Le protoplasma se colore si faiblement par l'osmium, que si on n'emploie pas un bon éclairage et de bons objectifs à grand angle d'ouverture, il paraît n'être qu'un faible nuage disposé autour du noyau. Le protoplasma de ces cellules est si peu dense qu'il rappelle une émulsion d'albumine légèrement teinte en brun; il renferme généralement de nombreuses vacuoles (je n'entends pas par

vacuoles de véritables trous, mais des cavités creusées dans l'intérieur du protoplasma et remplies d'un liquide transparent); quelques-unes de ces vacuoles sont très grandes, d'autres très petites; tantôt il n'en existe qu'une dans une cellule, tantôt elles sont très nombreuses, leur siège est aussi variable que leur nombre et leur forme; cependant il est bon de noter qu'elles ne siègent presque jamais dans les prolongements des cellules, mais seulement dans le corps.

Les prolongements de ces cellules ne sont pas aussi rudimentaires et aussi courts qu'ils le paraissent sur des cellules complètement dissociées, ils doivent même être très longs et se bifurquer un grand nombre de fois; car lorsque, par hasard, on obtient dans la préparation un petit groupe de ces cellules, comme celui que j'ai fait représenter (Pl. VIII, *fig.* 6), on voit que les prolongements sont excessivement nombreux, qu'ils se bifurquent souvent et forment par leur enchevêtrement un réseau fort compliqué.

Il me paraît bien étonnant que Eichhorst dise que ce n'est que durant la seconde moitié du dixième mois de la grossesse que les prolongements des cellules se divisent; ils sont déjà divisés lorsque la cellule fait son apparition d'une façon caractéristique, et ils le sont probablement même avant qu'elles ne se différencient des autres cellules.

A cet âge, tous les prolongements sont semblables entre eux; ils ont la même constitution que le protoplasma qui forme le corps de la cellule; on ne distingue pas encore parmi eux le prolongement de Deithers.

Mais la forme de cellule que je viens de décrire n'est pas la plus jeune qu'on rencontre dans une dissociation de moelle d'un embryon de mouton de 45 millimètres, et si je l'ai décrite en premier lieu, c'est que, si on ne trouvait pas entre celle-ci et celle que je viens de décrire toute une série d'intermédiaires, on serait fort embarrassé pour reconnaître en elles des cellules nerveuses.

En effet, elles se présentent sous la forme de petits corps irréguliers, anguleux, ayant un noyau plus volumineux que celui de la majorité des cellules de la moelle, car il a la même grandeur que celui des cellules nerveuses bien développées

qui se rencontrent dans la même préparation, c'est-à-dire qu'il mesure en moyenne 5 μ, tandis que celui des autres cellules n'a guère que 3 μ. Leur protoplasma, disposé toujours fort irrégulièrement autour du noyau, est, comme nous l'avons dit, généralement anguleux; il me paraît probable que de chacun des angles part un fin prolongement cellulaire, qui, dans la majorité des cas, se trouve brisé par suite des tractions et des tiraillements que la dissociation a fait subir à des éléments aussi délicats que ceux-ci.

Ces cellules viennent évidemment des myéloblastes qui formaient uniquement la moelle à un âge plus jeune. Le protoplasma de ces myéloblastes a augmenté de volume et en même temps leur noyau a grossi; on rencontre, en effet, entre ces cellules et les jeunes cellules nerveuses toute une série d'intermédiaires.

Dans la moelle d'un embryon de mouton de cet âge et dans celles d'embryons un peu plus âgés, ainsi que dans celles des embryons de vache d'âge correspondant, j'ai souvent rencontré deux formes particulières de cellules sur lesquelles je désire attirer l'attention.

La première de ces formes est celle que j'appellerai *cellule à noyau diffus ;* les cellules elles-mêmes présentent tout à fait le même aspect et les mêmes caractères que ceux que nous avons décrits plus haut, mais leur noyau énorme n'est pas nettement visible; dans quelques-unes même il se distingue à peine du protoplasma. Il présente, en un mot, tout à fait le même aspect que celui des cellules de la moelle rouge des os, que Malassez[1], dans sa belle étude sur la formation des globules rouges, a décrit sous le nom de cellule hémoglobique primitive à noyau diffus.

On sait que plusieurs auteurs, parmi lesquels je ne ferai que signaler Owsjanikow[2], Fœrster[3], Remak[4], Corti[5], Bes-

[1] MALASSEZ, Sur l'origine et la formation des globules rouges dans la moelle des os (*Archives de physiologie*, 1882).

[2] OWSJANIKOW, *Disquitiones microscopicæ*, etc. Dorparti, 1852.

[3] FŒRSTER, *Atlas der Mik. path. Anat.* 1854. Tab. XV.

[4] REMAK, *Observations microscopicæ*, 1838, p. 10, tab. X, fig. 11.

[5] CORTI, *Zeitschrift f. Weis. Zool.* Band. V, tab. 5.

ser[1], et dernièrement Joly[2] et J. Carrière[3], ont prétendu que les cellules nerveuses se trouvent en relation les unes avec les autres par des anastomoses formées par des divisions des prolongements cellulaires. Je n'ai jamais fait cette observation sur des cellules venant d'une moelle d'adulte, et mes propres recherches me portent à penser que cette anastomose, si elle existe en réalité, ne doit point être formée par des branches aussi volumineuses que celles qui ont été figurées par presque tous ces auteurs; car, s'il en était ainsi, je n'aurais pas manqué d'en rencontrer quelques-unes dans mes nombreuses préparations; mais je pense qu'il pourrait bien se faire que les cellules soient réunies entre elles par des branches excessivement fines; cela m'étonnerait d'autant moins qu'il n'est pas rare de les rencontrer dans des moelles dont les cellules nerveuses sont, au début de leur formation, des cellules contenant deux noyaux, tous les deux aussi visibles l'un que l'autre, ou un très visible, l'autre moins et semblable aux noyaux diffus dont nous venons de parler.

Si nous cherchons à trouver la signification des cellules à noyaux diffus, nous serons bien embarrassés. Voyons cependant les différentes hypothèses qu'on est en droit d'émettre. Que ce sont des cellules en voie de division indirecte? Je ne puis que répéter ce que j'ai déjà eu l'occasion de dire, que, sauf parmi les cellules épithéliales bordant le canal de l'épendyme, je n'ai jamais vu dans la moelle nulle figure chromatique ou achromatique, et cependant j'ai mis en usage presque tous les procédés recommandés pour les obtenir, et en particulier ceux qu'indique Flemming[4].

D'un autre côté, si ces cellules sont des cellules en voie de division indirecte, comment se fait-il que les deux noyaux ne soient pas exactement semblables entre eux dans les cellules

[1] Besser, Eine Anatomose zwischen central Ganglienzellen (*Wirchow's Archiv*. Band. XXXVI, p. 143, tab. IV).

[2] Joly, Ueber die Ganglienzellen die Ruckenmarkes (*Zeitschrift. f. Wiss. Zool.* Band. XVIII, p. 443).

[3] J. Carrière, Ueber Anastomosen der Ganglienzellen in den Worderhornern des Ruckenmarkes (*Archiv. f. mik. Anat.* 1877, Band. XIV, p. 125, tab. VIII).

[4] Flemming, *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*. Leipzig 1882. *Bemerkungen uber Reagentien*, p. 379.

en contenant deux; pourquoi l'un est-il diffus, tandis que l'autre ne l'est pas?

Sont-ce des cellules en voie de division directe? Je ne crois pas qu'il serait prudent de répondre affirmativement ou négativement; cependant je crois devoir faire observer que je n'ai vu aucun de ces noyaux bourgeonner comme ceux des globules blancs de l'axolotl.

Quelques auteurs d'ouvrages d'anatomie comparée émettent, avec plus ou moins de réserve, la supposition que dans la moelle des embryons de vertébrés supérieurs on trouvera les traces d'un état de développement moins élevé, c'est-à-dire, qu'on verra que chaque segment de la moelle est formé d'un ganglion, et que par conséquent la moelle ne se compose que d'une série de ganglions soudés bout à bout, ce qui la rend semblable à la chaîne ganglionnaire de quelques invertébrés.

Le développement primitif de la moelle n'est pas favorable à cette manière de voir; mais il reste à savoir si les cellules ne se développent pas par petits groupes isolés les uns des autres, c'est ce qu'aucun des auteurs qui se sont avant moi occupés du développement de la moelle n'a fait. Aussi pour résoudre cette question j'ai d'abord examiné successivement les coupes d'un segment de moelle long de 7 millimètres, c'est-à-dire représentant la longueur de 6 à 7 vertèbres; dans toutes ces coupes j'ai trouvé des cellules nerveuses. Puis j'ai examiné de même une série de coupes longitudinales antéro-postérieures d'un second segment de moelle renfermant 4 à 5 vertèbres, et j'ai vu que dans tout ce segment les cellules nerveuses formaient une chaîne continue.

Il faut donc rejeter d'une manière absolue l'hypothèse que la moelle des mammifères passe par un état rudimentaire dans lequel elle est semblable à la chaine nerveuse des invertébrés.

Moelle d'un embryon de brebis long de 10 *centimètres*[1].

La coupe transversale de la moelle d'un embryon de brebis

[1] L'arc de la vertèbre est soudé au corps, celle-ci est en partie cartilagineuse, en partie osseuse; toutes les parties qui constitueront la vertèbre adulte sont formées, l'embryon a 9 semaines.

de 10 centimètres de long, qui correspond comme âge à celui d'un fœtus humain de 3 mois 1/2, montre que la moelle a fait de rapides progrès vers la forme qu'elle aura à l'âge adulte. Le canal de l'épendyme a considérablement diminué de diamètre et de longueur ; la scissure antérieure est nettement dessinée : elle s'étend jusqu'au voisinage de l'épendyme, dont elle reste séparée par les longues cellules disposées en cône, que nous avons déjà vues dans la moelle de l'embryon de mouton long de 45 millimètres. Cependant celles-ci ont diminué en nombre, surtout au voisinage immédiat du canal de l'épendyme, où elles ne forment plus une élégante couronne, mais par contre on en trouve quelques-unes dans le cône lui-même, qui a pris une forme plus allongée. La scissure postérieure, qui n'existait, dans la moelle que nous avons décrite avant celle-ci, qu'à l'état de simple rudiment, sous la forme d'un petit triangle, est beaucoup plus marquée ; elle a une forme linéaire et renferme un prolongement de la pie-mère. La substance blanche est assez développée : elle forme une couche assez épaisse autour de la portion antérieure de la moelle, et elle s'étend en couche mince autour de la portion postérieure. A ce moment, les deux cornes sont assez nettement séparées l'une de l'autre, la corne postérieure prend déjà une direction oblique par rapport aux scissures.

Les deux cornes diffèrent considérablement d'aspect ; dans la corne antérieure, les éléments paraissent assez bien développés et relativement peu pressés les uns contre les autres ; dans la corne postérieure, ils sont, surtout au voisinage de la substance blanche, serrés les uns contre, les autres et à l'aide d'un fort grossissement on voit qu'il ne se trouve dans cette corne que de jeunes cellules embryonnaires, semblables en tout point à celles qui formaient uniquement la substance grise lorsque l'embryon de mouton n'avait que 25 millimètres de long.

Les éléments qui forment la corne antérieure sont assez volumineux ; on y aperçoit au milieu de quelques cellules embryonnaires des cellules à noyaux volumineux assez clairs, que nous verrons plus tard être des cellules de la né-

vroglie et des cellules nerveuses bien développées, dont on voit souvent les prolongements multiplés. Elles sont surtout facilement reconnaissables sur la coupe d'une moelle traitée par un mélange d'acide osmique et d'alcool, par la manière dont leur protoplasma réduit l'osmium et leur noyau absorbe les matières colorantes. Elles sont réunies en deux groupes principaux : l'un est situé à la partie la plus antérieure de la corne; l'autre, beaucoup moins développé que le précédent, se trouve sur le côté externe, presque à la même hauteur que le canal de l'épendyme.

Comme nous l'avons déjà dit, le canal de l'épendyme a considérablement diminué d'étendue, sa partie médiane renflée semble seule être conservée. Comment s'est fait ce remplissage? Kœlliker constate sa diminution et semble l'attribuer au « puissant développement des cordons postérieurs » (*loc. cit.*, p. 609); mais il ne donne aucun détail sur la cause de ce processus; Balfour[1] est plus explicite : « Les parois du canal se soudent ensemble dans la partie dorsale et cette soudure s'étend graduellement en bas, de sorte que le canal central est réduit à un petit tube, formé par la partie ventrale du canal originel. La paroi épithéliale formée par la soudure de la partie dorsale du canal est graduellement absorbée

« L'épithélium du canal central, à la période où l'atrophie commence, n'est pas remplacé par de la substance grise ou de la blanche, de sorte qu'avec la réduction graduelle de la partie centrale du canal et l'absorption de la paroi épithéliale formée par la fusion des deux parois, une fissure entre les deux moitiés de la moelle se forme. Cette fissure est la scissure postérieure ou dorsale. Dans le processus de sa formation, la substance blanche des cornes dorsales se prolonge de façon à tapisser ses parois, et, peu à près sa formation, la commissure grise apparait. Il n'est pas improbable qu'elle soit dérivée de l'épithélium np canal drimitif de l'épendyme. » (*Loc. cit.*, p. 345.)

Comme les faits que j'ai observés de mon côté, relativement à la diminution de volume du canal de l'épendyme, se lient intimement à la formation des deux scissures antérieure

[1] BALFOUR, *Treatise of comparative embryology*. Londres 1881, vol. II, p. 345.

et postérieure, j'ajouterai que pour cet auteur la scissure antérieure doit son origine à une croissance des cornes antérieures.

Je ne m'accorde pas complètement avec Kœlliker et Balfour, car il est facile de voir que le diamètre antéro-postérieur est plutôt plus petit dans la moelle d'un embryon de 10 centimètres que dans celui d'un embryon de 45 millimètres. Il est donc difficile d'admettre que c'est la croissance des cornes antérieures qui est la cause de la formation de la scissure antérieure, quoique cette explication paraisse au premier abord la plus rationnelle, puisque la longueur de substance grise qui se trouve entre l'extrémité du canal de l'épendyme est plus grande dans un embryon de 10 centimètres que dans celui qui n'a que 45 millimètres. Il faut donc chercher autre chose; constatons d'abord que les cellules qui formaient le bas du canal dans un embryon de 45 millimètres paraissent douées d'une grande activité; elles se reproduisent rapidement, car lorsqu'on examine cette région de la moelle dans les embryons longs de 60,70 et 80 millimètres, non seulement nous voyons le nombre de leurs rangs augmenter en nombre et nous trouvons souvent au milieu d'elles des cellules présentant des signes de division indirecte, mais nous voyons toujours à leur voisinage de jeunes éléments embryonnaires. Je ne vois pas d'autre conclusion à tirer de ces faits que la suivante : c'est que par leur multiplication dirigée d'avant en arrière, elles envahissent petit à petit le canal de l'épendyme; puis qu'elles contribuent à la formation de la substance grise et deviennent des éléments de cette partie de la moelle, en étant rejetées hors de la ligne médiane transversale par les cordons antérieurs, qui progressent petit à petit d'avant en arrière, mais restent toujours séparés l'un de l'autre, d'abord par le prolongement de la pie-mère, qui remplit le canal de l'épendyme, ensuite par les longs prolongements des cellules épithéliales les plus antérieures.

Mais le canal de l'épendyme ne diminue pas seulement par son extrémité antérieure; son extrémité postérieure se ferme aussi. Mes observations s'accordent avec celles de Balfour; cependant je désire préciser quelques

points. Les deux parois ne s'accolent pas simplement, les cellules épithéliales qui les bordent prolifèrent dans la direction du centre du canal, et il arrive un moment où celles des deux côtés se trouvent en contact; elles se transforment alors en myéloblastes. Ce processus ne s'effectue pas tout d'un coup, il est dans sa plus grande activité lorsque l'embryon de mouton mesure entre 6 et 8 centimètres, c'est-à-dire à l'époque qui correspond entre la 10e et le 12e semaine de l'embryon humain. Le long de la ligne médiane, il reste toujours non une fente, comme le suppose Balfour, mais une fine paroi formée par les longs prolongements des cellules les plus antérieures du canal de l'épendyme, et c'est le long de cette paroi que cheminent les faisceaux postérieurs, qui sont séparés l'un de l'autre par les prolongements de la pie-mère.

La formation des deux scissures a donc la même origine et s'effectue par le même processus.

Si, jusqu'à cette époque, nous n'avons pas vu intervenir dans la formation des scissures l'accroissement de la moelle, d'arrière en avant pour la partie antérieure, et d'avant en arrière pour la partie postérieure, il devient nécessaire d'en tenir compte à partir de maintenant; car cet accroissement en est à partir de ce moment jusqu'à l'âge adulte le facteur principal.

Cellules nerveuses. — Dans une préparation d'une dissociation de moelle d'un embryon de mouton de 10 centimètres de long, on rencontre quelques cellules qui présentent le même aspect que celles que nous avons déjà vues dans l'embryon ne mesurant que 45 millimètres. Mais parmi elles se trouve un grand nombre de cellules dont l'aspect est un peu différent; d'abord elles sont généralement plus volumineuses, ont des prolongements nombreux, qui souvent se ramifient, un noyau volumineux granuleux, d'un aspect assez dense; on y voit généralement un nucléole brillant, quelquefois on en rencontre deux. Le protoplasma qui forme ces cellules se colore en brun très clair par l'acide osmique, il renferme de grosses granulations d'un aspect assez sombre; celles-ci ne

sont jamais nettement délimitées, mais leur périphérie se confond avec la masse qui les enveloppe.

Les prolongements de ces cellules ont le même aspect que le protoplasma de la cellule; ils se ramifient souvent.

Dans les cellules les plus développées, comme celles que j'ai fait représenter dans les planches jointes à ce mémoire (voy. *fig.* 11, 12, 13 et 14), on aperçoit généralement un prolongement très grêle qui n'offre pas les mêmes caractères que les autres. D'abord jamais il ne se ramifie; ensuite il paraît être homogène, ne renferme jamais aucune granulation; généralement le protoplasma du corps de la cellule présente à son voisinage le même aspect que dans le reste de la cellule, cependant quelquefois (voy. *fig.* 13) il paraît être plus homogène. Nous n'avons aucun doute sur la nature de ce prolongement; nous nous trouvons en présence du *prolongement des Deithers* ou *prolongement cylindre axile*. Ainsi donc nous le rencontrons chez le mouton à un âge qui correspond dans le fœtus humain à la 14ᵉ semaine. Eichhorst, qui, il est vrai, a fait son étude uniquement sur des produits d'avortement, croit qu'il n'apparaît qu'à la fin du 6ᵉ mois (vers le 168ᵉ jour); je ne puis rien dire, quant à l'époque de sa première apparition dans l'embryon humain, car ceux d'un âge voisin de la 14ᵉ semaine que j'ai eus entre les mains avaient macéré dans l'utérus et avaient tous leurs éléments dans par un si mauvais état de conservation qu'il fut impossible d'étudier un détail aussi délicat que celui de l'apparition de ce prolongement.

Il est très intéressant de voir apparaître d'aussi bonne heure une partie différenciée dans les cellules nerveuses de la moelle, car à l'époque où cette différenciation se manifeste ces cellules sont encore loin de la structure qu'elles auront à l'âge adulte. Cette différenciation nous montre que dans ces éléments il doit exister une structure plus complexe que celle que nous connaissons, car il est de toute évidence que cette homogénéité n'est qu'un fait d'apparence, qu'elle n'existe pas réellement. En effet, ce prolongement à sa sortie de la substance grise s'engagera d'abord dans la substance blanche, puis pénétrera dans un nerf; il deviendra un cylindre d'axe; alors il ne paraîtra plus homogène, mais présen-

tera au contraire une structure fibrillaire, et cette fibrillation n'apparaîtra pas plus tard; elle existe déjà à cette époque: on n'a pour s'en convaincre qu'à examiner des tubes nerveux dans la substance blanche et les nerfs périphériques d'un embryon de cet âge, et on n'en rencontrera jamais un seul qui soit homogène, tous seront fibrillaires.

(*A suivre.*)

EXPLICATION DES PLANCHES.

Planche VIII

Fig. 1. 90 diamètres.

Coupe transversale de la moelle (région dorsale) d'un embryon de brebis long de 12 millimètres.

Acide osmique et alcool, picro-carminate d'ammoniaque.

a, canal de l'épendyme.

b, cellules éphithéliales bordant ce canal.

c, substance grise embryonuaire.

d, substance blanche.

e, racine antérieure.

j, membrana prima de Hensen.

Fig. 2. 500 diamètres.

Une portion de la partie antérieure de la coupe précédente, allant du canal de l'épendyme à la membrana prima de Hensen.

a, cellules épithéliales bordant le canal de l'épendyme.

b, cellules de la substance grise embryonnaire dont les fibres ont une direction de haut en bas.

c, cellules de la substance grise embryonnaire dont les fibres ont une direction transversale.

d, substance blanche.

e, vaisseaux sanguins.

Fig. 3. 110 diamètres.

Coupe transversale de la moelle (région dorsale) d'un embryon de lapin âgé de quatorze jours.

Cette coupe est faite pour montrer que les cellules en voie de division indirecte, dont les noyaux sont plus colorés que les autres, ne se trouvent qu'au voisinage immédiat du canal de l'épendyme. L'embryon sur lequel la

coupe représentée ici a été faite avait été traitée par le liquide de Flemming et colorée par l'hématoxyline.

a, canal de l'épendyme.

b, cellules épithéliales en voie de division indirecte.

c, cellules épithéliales.

d, cellules de la substance grise embryonnaire dont les prolongements ont une direction de haut en bas.

e, cellules de la substance grise embryonnaire dont les prolongements des cellules ont une direction transversale.

f, commissure antérieure.

g, substance blanche.

h, vaisseaux sanguins avec globules rouges.

Fig. 4. 190 diamètres.

Portion inférieure de la coupe précédente, mais plus fortement grossie ; cette coupe est faite pour montrer que les fibres inférieures de la commissure changent de direction dans la substance blanche en sortant de la commissure.

a, canal de l'épendyme.

b, cellules épithéliales bordant ce canal.

c, cellules de la substance grise.

d, substance blanche.

e, commissure antérieure.

f, fibres allant d'un côté à l'autre.

g, fibres de la commissure se perdant dans le cordon antérieur.

h, vaisseau avec globules rouges nucléés.

i, cellule en voie de division.

Fig 5. 500 diamètres.

Cellules nerveuses de la moelle d'un embryon de mouton long de 45 millimètres, isolées par l'action de l'alcool au tiers, puis traitées par le picrocarminate d'ammoniaque et l'acide osmique.

a, *b*, cellules nerveuses bien développées ; on remarque plusieurs larges vacuoles dans *a*.

c, *d*, cellules nerveuses moins avancées que les précédentes.

g, *e*, *h*, cellules nerveuses encore moins avancées que les précédentes.

Fig. 6. 500 diamètres.

Un groupe de cellules nerveuses prises dans la même préparation que celle qui contenait les précédentes.

Fig. 7. 500 diamètres.

Cellule épithéliale de la moelle d'un embryon de mouton long de 45 millimètres.

a, plateau bordant le canal de l'épendyme.

b, noyaux.

c, prolongement ramifié.

Fig. 8. 500 diamètres.

a, cellule nerveuse de la moelle d'un embryon de brebis long de 6 centimètres. L'un des noyaux de cette cellule est diffus.

b, cellule nerveuse ordinaire, cette dernière forme est la plus fréquente dans une moelle d'un embryon de cet âge.

Planche IX.

Fig. 9. 70 diamètres.

Coupe transversale de la moelle d'un embryon de brebis long de 25 millimètres.

Acide osmique et alcool, picro-carminate d'ammoniaque.

a, canal de l'épendyme.

b, cellules épithéliales bordant ce canal et formant encore des chaînes de prolifération.

c, substance grise embryonnaire.

d, substance blanche.

e, groupe de cellules épithéliales se trouvant logé au bas de la partie antérieure du canal de l'épendyme.

f, commissure antérieure.

g, racines antérieures.

h, racines postérieures.

Fig. 10. 70 diamètres.

Coupe transversale de la moelle d'un embryon de brebis long de 45 millimètres.

Acide osmique et alcool. Picro-carminate d'ammoniaque.

a. canal de l'épendyme.

b, cellules épithéliales bordant le canal de l'épendyme.

c, cellules épithéliales logées à la partie inférieure du canal de l'épendyme, elles forment par leurs prolongements une sorte de cône qui va s'insérer sur la pie-mère.

d, scissure antérieure.

e, rudiment de la scissure postérieure.

g, substance grise embryonnaire.

h, groupe de cellules nerveuses.

i, substance blanche.

j, racines postérieures.

g, racines antérieures.

m, pie-mère.

A, corne antérieure.

B, corne postérieure.

Fig. 11. 500 diamètres.

Cellule nerveuse de la moelle d'un embryon de brebis long de 10 centimètres

A, prolongement de Deithers.

Fig. 12. 500 diamètres.

Cellule nerveuse de la moelle d'un embryon de brebis long de 10 centimètres. A, prolongement de Deithers.

Fig. 13. 500 diamètres.

Cellule nerveuse de la moelle d'un embryon de brebis long de 10 centimètres. Dans cette cellule, qui est une forme rare et très développée, le protoplasma présente un aspect vaguement strié au voisinage du prolongement de Deithers.

Fig. 14. 500 diamètres.

Cellule nerveuse moins développée que la précédente de la moelle d'un embryon de brebis long de 10 centimètres, on y voit cependant le prolongement de Deithers *a*.

Planche X.

Fig. 15. 70 diamètres.

Coupe transversale de la moelle d'un embryon de brebis long de 10 centimètres.

Acide osmique et alcool, picro-carminate d'ammoniaque.

a, canal de l'épendyme.
b, cellules épithéliales bordant ce canal.
c, substance grise de la corne antérieure.
d, substance grise de la corne postérieure.
e, substance blanche.
f, scissure antérieure.
g, scissure postérieure.
h, cordon antérieur } de la substance blanche.
i, cordon latéral } de la substance blanche.
k, cordon postérieur.
l, groupe antérieur de cellules épithéliales.

Fig. 16. 500 diamètres.

a, *b*, *c*, *d*, quatre cellules de la névroglie de la moelle épinière d'un embryon de brebis long de 10 centimètres.

Les prolongements de toutes ces cellules sont formés par du protoplasma homogène renfermant de grosses granulations. *a* est une des formes les plus jeunes des cellules de la névroglie, c'est à peine si on la distingue des cellules embryonnaires, cependant elle contient beaucoup plus de granulations que ces dernières.

Fig. 17. 500 diamètres.

Forme plus avancée que les précédentes des cellules de la névroglie. Cette forme et cet aspect de cellule sont très rares dans une moelle aussi jeune ; la forme de cette cellule est celle que Boll a désignée sous le nom de *pinzelzell*.

Fig. 18. 50 diamètres.

Coupe transversale de la moitié de la moelle d'un embryon de brebis long de 17 centimètres.

Acide osmique et alcool. Picro-carminate d'ammoniaque.

a, canal de l'épendyme.

b, cellules épithéliales qui bordent ce canal.

c, substance grise de la corne postérieure, dans laquelle on voit de nombreuses cellules nerveuses.

d, groupe de cellules nerveuses devant former le groupe des cellules de la corne latérale.

e, cellules nerveuses devant devenir les cellules de la colonne de Clarke.

f, corne postérieure encore formée par des cellules embryonnaires.

h, scissure antérieure.

i, scissure postérieure.

k, corne postérieure.

l, corne latérale.

m, corne antérieure.

Fig. 19 et 20. 500 diamètres.

Deux cellules nerveuses d'un embryon de brebis long de 17 centimètres.

On voit que ces cellules ont beaucoup plus le caractère de cellules adultes que celles qui ont été précédemment représentées ; *a* prolongement de Deithers.

11

SUR LES CHAMBRES CLAIRES EN GÉNÉRAL ET SUR UNE CHAMBRE CLAIRE A 45°,

Par M. L. **MALASSEZ.**

(Travail du Laboratoire d'histologie du Collège de France.)

Dessiner au microscope, sans l'aide d'aucun artifice ou instrument, est certainement le procédé le plus simple pour reproduire les objets microscopiques; mais cela demande un véritable talent, beaucoup de temps et donne prise aux inexactitudes. Si, ce que j'ai fait autrefois, l'on se sert d'un oculaire quadrillé qui divise le champ microscopique en un certain nombre de carrés et si l'on dessine sur un papier divisé en carrés plus ou moins grands suivant le grossissement que l'on veut obtenir, on rendra le procédé plus facile, plus rapide et plus exact, sans qu'il soit encore aussi pratique qu'il le faudrait.

Le procédé dit de la *double vue*, qui consiste à regarder d'un œil dans le microscope et de l'autre le dessin, est à mon avis atrocement fatigant; je n'ai pu l'employer que pour des dessins très simples, peu étendus et de très courte durée.

La photographie est certainement ce qu'il y a de plus sûr et de plus exact, malheureusement elle n'est pas toujours applicable. Il faut, en effet, que les objets microscopiques aient une couleur capable d'impressionner les plaques photographiques, et qu'ils présentent un seul plan si l'on veut les reproduire à de forts grossissements; s'il y en a plusieurs

à représenter, il faut employer des objectifs faibles pour que tous ces plans soient au point.

C'est donc à la chambre claire qu'il faut recourir quand il s'agit de représenter la plupart des préparations d'histologie normale ou pathologique; car seule elle permet de les dessiner facilement, rapidement, exactement, quels que soient d'ailleurs les couleurs dont elles sont teintes, le nombre de plans qu'elles présentent, le grossissement auquel on les regarde.

Mais quel instrument choisir? Il en existe un grand nombre et de fort divers comme construction et comme qualité. Étant souvent consulté à ce sujet, je pense qu'il ne sera peut-être pas inutile de présenter ici quelques remarques générales qui pourront servir de guide dans ce choix. J'en profiterai pour faire connaître une modification que j'ai apportée, il y a quatre ou cinq ans, à la chambre claire de Doyère et Milne-Edwards, modification dont je suis très satisfait et qui peut s'appliquer à bien d'autres chambres claires; aussi je la recommande vivement.

CHAMBRES CLAIRES EN GÉNÉRAL.

Ainsi que chacun le sait, toute chambre claire a pour but de faire voir en même temps: 1° l'objet à dessiner; 2° le papier et le crayon à dessin; de façon que le papier et l'objet, semblant superposés, le dessinateur n'a plus à faire avec son crayon qu'une simple copie, comme s'il s'agissait d'un décalque sur papier transparent. Or, l'objet à dessiner d'une part, le papier et le crayon de l'autre, étant forcément situés en des lieux différents, il faut, pour les voir simultanément, ramener dans une même direction les rayons visuels qui partent de l'un et de l'autre et les faire pénétrer en même temps dans l'œil. Il est nécessaire aussi qu'ils aient à peu près même intensité lumineuse, afin que les rayons les plus brillants n'empêchent pas la rétine de percevoir les autres. J'ajouterai enfin que le crayon et le papier doivent être placés à la distance de vision distincte.

Chacune de ces nécessités optiques a reçu en pratique plusieurs solutions différentes, et ce sont justement les diverses combinaisons de ces solutions qui constituent les différents

types de chambre claire. Au lieu donc d'étudier un à un chacun des instruments déjà existants, il est plus simple d'examiner la valeur de chacune des diverses solutions proposées; le jugement à porter sur chaque instrument se déduira alors naturellement de cette analyse et de cette critique générales.

Afin de bien préciser les questions à discuter, supposons que nous ayons dessiné, à l'aide des diverses chambres claires connues, un point très limité situé au milieu du champ microscopique; considérons les deux rayons visuels axaux qui partent l'un de ce point lui-même, l'autre du dessin de ce point, et suivons-les jusqu'à leur arrivée dans l'œil, en notant les particularités qu'ils présentent dans chaque instrument. En raison de l'exemple choisi, le premier se trouvera correspondre à l'axe du microscope, le second à ce qu'on pourrait appeler l'axe du dessin.

1° Nous remarquerons tout d'abord que ces deux rayons, ou axes, forment entre eux un angle dont la valeur dépend des positions respectives données au microscope et au papier à dessin; aussi cet angle est-il très variable suivant les différents types de chambre claire : dans celles de Wollaston, de Semmering et d'Amici, il est de 90°; tandis que dans celles de Chevalier, de Doyère et Milne-Edwards, de Nachet, etc., il varie entre 15 et 18° environ. Je l'appellerai angle de la chambre claire.

2° Nous voyons ensuite nos deux rayons se confondre, l'angle disparaître, par suite d'un changement de direction apporté tantôt à l'un, tantôt à l'autre : on pourrait même agir sur les deux à la fois. Dans les chambres claires de Wollaston, de Semmering, d'Oberhauser, par exemple, c'est le rayon parti de l'objet qui est dévié, alors que dans celles d'Amici, de Chevalier, de Doyère et Milne-Edwards, de Nachet, etc., la déviation porte sur le rayon parti du dessin.

3° Ce changement de direction est obtenu soit en une seule fois, par une seule déviation, comme dans l'instrument de Semmering, soit en deux fois, par deux déviations successives, comme dans ceux de Wollaston, d'Amici et dans la plupart des chambres claires. — Et ces déviations sont produites par réflexion sur glace : chambre claire de la Cie Bausch et Lomb; ou sur

miroir : chambre de Soemmering; ou sur prisme : premier instrument d'Oberhauser; ou, quand il y a deux réflexions, par une combinaison de deux des précédents moyens : deux prismes : Doyère et Milne-Edwards, Zeiss; prisme à double réflexion totale : Wollaston, Nachet; miroir et prisme : Amici, Chevalier, Abbe; glace et prisme : Nobert; glace et miroir : Hofmann. On pourrait obtenir aussi la déviation voulue par réfraction.

4° Les deux rayons pénètrent enfin simultanément dans l'œil, parce que la dernière réflexion des rayons déviés se fait immédiatement en avant de l'œil sur une surface qui ne correspond qu'à une partie du champ pupillaire, de façon que les rayons non réfléchis peuvent passer par les parties du champ restées libres : miroir de Soemmering plus petit que le champ pupillaire, miroir d'Amici, avec ouverture centrale plus petite que l'ouverture pupillaire; prisme d'Oberhauser et d'autres plus petits que le champ pupillaire ou placés de façon que leur angle ne recouvre qu'un segment de ce champ. D'autrefois cette réflexion se fait sur une surface réfléchissante et transparente tout à la fois, en sorte que tout en réfléchissant un ordre de rayons elle se laisse traverser par l'autre : glace transparente : Hofmann, Nobert, etc. . ; mince couche d'or : dernière chambre claire de Nachet.

5° Quant à l'égalité d'intensité lumineuse entre les deux rayons, elle est obtenue en diminuant l'éclairage de l'objet le plus éclairé ; si c'est la préparation on prend le jour sur un point du ciel moins éclairé; si c'est le papier à dessin, on fait ombre à l'aide d'écrans opaques ou transparents. Cette égalité est encore obtenue en faisant passer les rayons les plus lumineux à travers un ou plusieurs verres bleus ou fumés, ainsi que l'ont fait Oberhauser, Nachet et autres.

6° Enfin le papier à dessin est maintenu à la distance de vision distincte, soit en éloignant ou en rapprochant celui-ci de l'œil au moyen de supports convenables, soit en plaçant sur le trajet des rayons visuels qui en partent des verres de lunette convergents ou divergents, ainsi que Giltay l'a conseillé tout dernièrement.

I. — Occupons-nous d'abord de la question de l'angle des

chambres claires. Il est bien évident que s'il est de 90° le papier à dessin devra être placé verticalement si l'on veut laisser le microscope debout dans sa position ordinaire; tandis que si l'on tient à dessiner horizontalement, il faudra renverser le microscope de façon que le tube soit horizontal et la platine verticale. Le premier de ces procédés étant tout à fait incommode, c'est le second seul qui est adopté. Ce second procédé jouit de certains avantages : il permet de dessiner à plat sur la table, ce qui est la position la plus commode; il donne des dessins très exacts, si l'on a eu le soin d'orienter la chambre claire de telle sorte que ce que nous avons appelé l'axe du dessin soit exactement perpendiculaire à la table. Mais il a aussi ses inconvénients : outre qu'on ne peut dessiner des préparations non fermées ou des objets en suspension dans un liquide, il est vraiment incommode avec un microscope horizontal d'étudier une préparation, d'en chercher les points à dessiner; si bien que le microscope ayant été placé dans une position verticale ou oblique pour cette étude ou cette recherche, il faut ensuite le renverser, le rendre horizontal pour faire le dessin; puis, si l'on a à revoir quelque détail ou à changer la préparation de place, il faut le redresser à nouveau, et ainsi de suite; or, ces changements incessants de position constituent un inconvénient assez sérieux qui contre-balance et au delà les avantages du procédé; c'est pour celà sans doute que ces chambres claires à 90° sont généralement abandonnées.

Dans les instruments d'Oberhauser et de Hofmann, l'angle des deux rayons est nul; on peut cependant les considérer comme étant des chambres claires à 90° auxquelles est ajouté un appareil qui, mis à la place de l'oculaire ordinaire, transforme la partie supérieure du microscope vertical en microscope horizontal; c'est comme si l'on avait allongé le tube d'un microscope vertical muni d'une chambre à 90° et qu'on l'ait coudé à angle droit dans sa partie supérieure. Grâce à cette ingénieuse disposition, on peut laisser le microscope dans sa position verticale habituelle et dessiner cependant sur la table comme si le microscope était renversé. Mais la distance entre l'oculaire et l'objectif se trouvant très agrandie, l'image

microscopique est par suite très grossie; si bien que pour donner au dessin les dimensions apparentes de l'image microscopique il faut, ou changer d'objectif pour en prendre un plus faible, ou bien, ainsi que l'a fait Hofmann, introduire dans l'appareil un jeu de lentilles destiné à diminuer le grossissement. Ces changements sont encore une véritable gêne quand on veut passer de l'examen de la préparation au dessin et réciproquement; il importe de les éviter.

Passons maintenant aux chambres claires dont l'angle varie entre 15 et 18° environ. On s'en sert habituellement en laissant le microscope vertical et en plaçant à côté, sur la table, le papier à dessin. En agissant ainsi, on n'a pas à changer la position du microscope comme avec celles à 90°, quand, étudiant une préparation, on veut passer de l'examen au dessin et réciproquement; on n'a pas à remplacer l'oculaire et à changer d'objectif comme avec celle d'Oberhauser; la mise en place de ce type d'instrument se fait donc rapidement et sans aucun risque de dérangement pour la préparation[1]. Mais il ne faut pas oublier qu'avec cette chambre claire et dans les conditions susdites (microscope vertical, papier à dessin horizontal) les dessins ne peuvent être exacts; un carré, par exemple, donnera au dessin un trapèze, un cercle, un ovale, etc. Ces déformations étant dues à ce que l'axe du dessin ne se trouve pas perpendiculaire à la surface dessinée, il suffit pour les faire disparaître de dessiner sur une surface qui soit perpendiculaire à cet axe. On y peut arriver, soit en inclinant de côté le microscope, soit en laissant le microscope vertical et en dessinant sur un plan incliné; l'angle d'inclinaison du microscope ou celui du plan de dessin doivent évidemment être égaux à celui de la chambre claire. J'ai déjà insisté autrefois[2] sur tous ces points et je n'y reviendrai pas. Il est certainement moins commode de dessiner sur un plan incliné que sur une table; cependant cette gêne me

[1] Cette mise en place est très facilitée quand, ainsi que je l'ai conseillé autrefois, la chambre claire s'articule sur sa monture à l'aide d'une charnière à axe horizontal; elle se soulève et se rabat à la façon d'un couvercle de tabatière (*Archives de physiologie*, 1878, p. 82).

[2] *Archives de physiologie*, 1878, p. 406. Correction des déformations produites par les chambres claires...

semble bien compensée par les autres avantages que présente ce genre de chambres claires, et c'est de l'une d'elles dont je me suis le plus servi et dont je me sers encore parfois.

Je n'ai pas eu entre les mains la chambre claire d'Abbe, et ne la connais que par les figures qui en ont été données. Elle rentre évidemment dans le groupe des chambres claires dont je viens de parler. Cependant si le bras qui supporte le grand miroir est assez long, l'axe du dessin n'aura pas besoin d'être aussi oblique qu'avec les instruments susdits pour qu'on puisse dessiner sur la table à côté du microscope; il pourrait même être vertical, la chambre claire aurait alors un angle égal à 0° et il ne serait plus nécessaire de dessiner sur un plan incliné pour avoir des dessins exacts, ce qui serait beaucoup plus commode. Mais, s'il en était ainsi, la distance entre l'œil et le papier se trouverait très agrandie, comme dans la chambre d'Oberhauser, le dessin serait notamment plus grand que l'image microscopique, et situé peut-être au delà de la vue distincte; toutefois on pourrait remédier facilement à ces deux inconvénients en dessinant sur un plan horizontal plus ou moins élevé au-dessus de la table, ou en s'aidant de lentilles convenables.

II. — Dans les diverses chambres claires, avons-nous dit, tantôt ce sont les rayons partis de l'objet qui sont réfléchis, tantôt ce sont ceux émanés du dessin. S'il s'agit de faibles grossissements, il n'y a aucun avantage ou désavantage à ce que la réflexion porte sur les uns plutôt que sur les autres. Il n'en est plus de même quand on emploie de forts grossissements. En effet, plus le grossissement est fort, plus l'image microscopique est affaiblie et plus les détails en deviennent difficiles à saisir; il est donc de la plus grande importance de ménager le plus possible l'intensité lumineuse des rayons venus de l'objet et par conséquent de ne leur faire subir aucune réflexion. Je sais bien qu'on peut augmenter l'éclairage en s'aidant de condensateurs de lumière; mais, au lieu d'employer ces appareils à corriger un inconvénient qu'on peut éviter, mieux vaut en profiter pour remédier à ce qu'on ne peut empêcher et s'en servir pour dessiner plus facilement à de plus forts grossissements. Avec les rayons visuels venus

du dessin, il n'y a pas à craindre de telles pertes, ils ont toujours une intensité lumineuse suffisante et ils peuvent supporter sans dommage les déviations nécessaires. Pour ces raisons, les chambres claires dans lesquelles l'image microscopique arrive à l'œil sans subir de déviations sont bien plus avantageuses et doivent être choisies de préférence.

III. — Que vaut-il mieux d'une ou de deux réflexions? Si l'on avait à tenir compte uniquement des qualités d'intensité lumineuse, il faudrait, d'après ce que nous venons de dire, préférer les chambres claires à une seule réflexion. Mais avec une seule réflexion le dessin obtenu se trouve renversé, et cela non pas complètement, de façon qu'il suffise de le retourner, mettant en haut ce qui était en bas, et à droite ce qui était à gauche, pour avoir un dessin semblable à l'image microscopique; il est renversé dans un seul sens à la fois, si bien que, pour obtenir la reproduction exacte de l'image microscopique, il faudrait avoir fait le dessin sur une feuille de papier transparent et le regarder par l'envers, ou, ce qui reviendrait au même, le regarder par réflexion sur une glace. Tout cela est très possible, mais fort peu pratique. Avec les chambres claires à double réflexion, il y a évidemment une plus grande perte de lumière, mais cet inconvénient est de peu d'importance quand ce sont les rayons du dessin qui sont réfléchis et supportent cette perte, puisqu'ils sont toujours assez lumineux; et l'on a l'immense avantage d'avoir d'emblée un dessin disposé dans le même sens que l'image microscopique. On devra donc choisir les chambres claires à double réflexion.

Il faut tenir compte aussi du procédé employé pour obtenir la réflexion : glace transparente, miroir métallique, prisme à réflexion totale. Les glaces transparentes ont le grave inconvénient de laisser perdre beaucoup de rayons lumineux et de donner une deuxième image à côté de la première quand elles ne sont pas d'épaisseur suffisante. Les miroirs métalliques donnent au contraire des images très pures et très brillantes, mais ils risquent de se ternir plus ou moins avec le temps. Avec les prismes on n'a aucun de ces inconvénients à

craindre ; aussi je trouve préférables les chambres claires où les réflexions sont obtenues au moyen de prismes.

IV. — Examinons maintenant les moyens destinés à faire pénétrer simultanément dans l'œil les rayons visuels partis de l'objet et ceux partis du papier à dessin. L'emploi d'une surface réfléchissante ne correspondant qu'à une partie du champ pupillaire a un grand avantage : les rayons qui arrivent à l'œil par la partie du champ pupillaire laissée libre par le miroir n'ont à traverser aucun milieu, qui, si transparent qu'il soit, leur ferait perdre une partie de leur intensité lumineuse. Par contre, cela demande une certaine habitude de la part de l'observateur ; il lui faut, en effet, pour qu'il ait la vision simultanée des deux ordres de rayons, placer une partie seulement de l'ouverture pupillaire au-dessus de la surface réfléchissante, de façon que les uns et les autres pénètrent dans l'œil en quantité à peu près égale, les uns après s'être réfléchis, les autres en y arrivant directement. Or, on le conçoit, il suffit d'un très léger déplacement de tête, à droite ou à gauche, pour que les uns ou les autres ne puissent plus passer, et alors on ne distingue plus que l'objet ou que le papier à dessin. Cet accident arrive souvent aux commençants et les rebute parfois. On peut l'éviter en partie en plaçant au-dessus du point précis qu'il faut viser un diaphragme assez étroit ; la pratique, d'ailleurs, apprend assez vite à trouver et à garder la position voulue ; et alors ce qui était un inconvénient devient un avantage, car ce léger déplacement de tête, si nuisible lorsqu'il était involontaire, devient au contraire très favorable lorsqu'il est voulu ; il permet de voir uniquement soit le papier à dessin, soit l'objet à dessiner, ce qui est en pratique d'une grande utilité.

L'emploi d'une surface réfléchissante et transparente tout à la fois, qui laisse passer l'un des ordres de rayons et réfléchit l'autre, est évidemment beaucoup plus facile ; car la vision simultanée ne se produit pas seulement sur un point très limité, mais dans une assez grande étendue ; aussi les commençants arrivent-ils d'emblée à voir à la fois et l'objet à dessiner et le papier à dessin. Mais cet avantage est acheté au prix d'une perte de lumière qui est bien plus considérable

que dans les procédés précédents, et elle porte aussi bien sur les rayons réfléchis que sur ceux qui traversent cette surface transparente ; or, si je le répète, cette perte n'a pas d'importance lorsqu'il s'agit de faibles grossissements, elle en a une très grande pour l'image microscopique lorsque ces grossissements sont considérables. Cette disposition me semble donc moins avantageuse que la précédente.

V. — Il faut, avons-nous dit, donner à l'image microscopique et à celle du papier à dessin une intensité lumineuse égale. L'interposition de verres bleus ou fumés sur le trajet des rayons les plus volumineux est certainement le procédé le plus simple. Cependant je préfère agir soit sur l'éclairage de la préparation, soit sur celui du papier à dessin ; parce que les jeux de verres bleus ou fumés dont on se sert habituellement ne permettent pas d'atténuer graduellement la lumière et d'arriver aussi exactement au degré convenable ; de plus je trouve peu avantageuse la teinte que donnent aux images les verres bleus ou fumés.

VI. — Il ne nous reste plus qu'à parler du placement du papier et du crayon à la distance de vision distincte. Il ne faudrait pas croire que ce soit là une précaution bonne seulement pour les myopes ou les presbytes, elle est utile aussi à ceux qui ont la vue la plus normale et qui accommodent le mieux. L'artiste qui a un dessin d'ensemble à faire ne place-t-il pas son papier à une certaine distance de lui ; tandis que celui qui a de fins détails à reproduire le place très près? Le dessinateur au microscope doit pouvoir opérer de même, et c'est ce que j'ai l'habitude de faire. S'il s'agit de dessins peu détaillés, je dessine simplement sur la table ; tandis que pour ceux qui présentent de fins détails je dessine sur la tablette à dessin de Kunckel [1]. Dans un travail récent [2], Giltay propose de se servir de verres de lunettes que l'on place sur le trajet des rayons venus du papier ; cela me paraît une bonne idée, surtout pour les myopes ou les presbytes ; je ne l'ai pas essayée.

En *résumé*, les dispositions les plus heureuses que nous

[1] *Archives de physiologie*, 1878, p. 412.
[2] *Zeitschr. f. Mikroskopie*, 1884, vol. 1, p. 1.



trouvons dans les différentes chambres claires sont, pour ne parler que des principales : 1° celles qui permettent l'arrivée à l'œil des rayons venus du microscope, sans qu'ils aient à subir de réflexion ou de passage à travers des milieux transparents quelconques, ce que l'on pourrait appeler la vision microscopique directe; 2° celles dans lesquelles les rayons partis du dessin subissent une double réflexion au moyen de prismes à réflexion totale; 3° celles dont l'angle est de 15 à 18°. Aussi, parmi les chambres claires françaises, je préfère celle de Doyère et Milne-Edwards, qui présentent réunies toutes ces dispositions; je dois dire cependant que celles de Nachet sont très bonnes quand il s'agit de grossissements faibles, et très précieuses pour les commençants, qui apprennent à s'en servir plus rapidement.

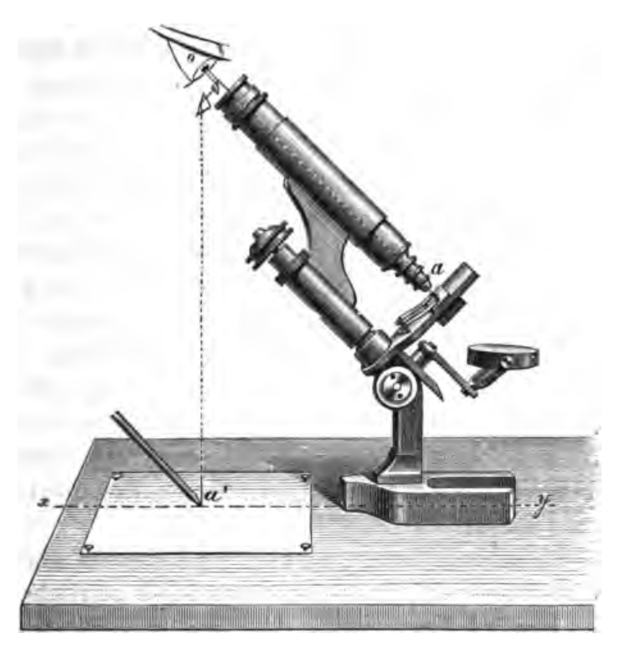
Chambre claire a 45°.

Parmi les différentes dispositions que je viens d'analyser, il en est une que l'on peut améliorer sensiblement : c'est l'angle de la chambre claire, et par conséquent les positions à donner au microscope et au papier à dessin. Avec les chambres claires les plus avantageuses à ce point de vue, avec celles dont l'angle est de 15 à 18°, il faut laisser le microscope vertical et placer le papier sur un plan incliné, si l'on tient à avoir des dessins parfaitement exacts. Or, il faut bien l'avouer, dessiner sur un plan incliné n'est pas très commode; mieux vaudrait évidemment pouvoir dessiner à plat.

D'autre part, quand on a beaucoup de préparations à examiner, il est préférable de ne pas laisser le microscope vertical, mais de l'incliner en arrière; parce que la tête, étant moins fléchie, se trouve dans une position plus naturelle et par conséquent moins fatigante. Pour les mêmes motifs, il est avantageux, quand on a tracé à la chambre claire les principaux contours d'une préparation, d'incliner encore le microscope pour finir son dessin et de placer son papier en arrière du microscope; c'est d'ailleurs la position que l'on prend habituellement quand on veut dessiner sans chambre claire. Il serait évidemment très désirable de pouvoir dessiner à la chambre claire, microscope incliné en arrière et papier à plat,

dans cette position, qui est reconnue la plus commode pour examiner les préparations comme pour les dessiner. Or, c'est justement là ce que j'ai pu obtenir.

Si, sur un microscope incliné de 15 à 18°, on place une chambre claire de Doyère et Milne-Edwards ou de Nachet en la tournant de façon que l'image microscopique se trouve reportée non plus sur le côté du microscope, mais en arrière de lui, on constatera de suite qu'avec la longueur habituelle de nos microscopes continentaux l'image se trouvera projetée en majeure partie sur le pied du microscope, en sorte que le dessin dans ces conditions serait impossible. Mais si l'on ren-



verse davantage le microscope, de façon à lui donner une inclinaison de 40 à 45°, et si l'on augmente d'autant l'angle de la chambre claire, ce qu'il est facile d'obtenir avec celle de Doyère et Milne-Edwards en modifiant légèrement la position des prismes, l'image microscopique se trouvera projetée sur la table entre le microscope et l'observateur, dans la meilleure position pour être dessinée.

Les dessins ainsi faits seront évidemment très exacts si

ce que j'ai appelé l'axe du dessin se trouve être exactement perpendiculaire à la surface de la table. Or, pour cela, il faut que cet axe tombe en arrière sur la ligne antéro-postérieure de l'instrument (*x-y* de la figure), et qu'il fasse avec l'axe du microscope un angle (angle de la chambre claire) égal à l'angle d'inclinaison du microscope (*a o a'*).

J'ai donné autrefois[1] le moyen de mesurer exactement l'angle des chambres claires, je n'y reviendrai pas; il est bon de l'inscrire sur la monture de ces instruments afin de n'avoir pas à le mesurer de nouveau dans le cas où on l'oublierait. Pour mesurer l'inclinaison du microscope, il suffit d'un rapporteur et d'un fil à plomb, c'est chose facile et je n'insiste pas; on fera bien seulement de prendre un point de repère afin de la retrouver facilement : sur un des microscopes dont je me sers, c'est une ligne horizontale tracée sur la charnière; sur un autre, un trait gravé sur le pied; sur un troisième, un point d'arrêt. Il est également facile de faire tomber le rayon axial du dessin sur la ligne antéro-postérieure de l'instrument, il suffit de tourner plus ou moins la chambre claire sur le microscope; ici encore, il sera utile d'avoir un point de repère qui permette de retrouver de suite l'orientation voulue : un trait vertical, par exemple, passant par l'anneau de monture de la chambre claire et la partie voisine du tube. Il va sans dire que toutes ces précautions ne sont pas spéciales à cette variété de chambre claire ; il faut en prendre d'analogues avec quelque instrument que ce soit, du moment que l'on tient à avoir des dessins parfaitement exacts.

Voici plusieurs années que je me sers d'une chambre claire de Doyère et Milne-Edwards ainsi modifiée et réglée, et je n'ai eu qu'à m'en louer. Avec elle, j'ai pu dessiner et faire dessiner, sans la moindre difficulté, des objets très délicats vus à des grossissements considérables, telles sont par exemple les différentes formes du micro-organisme de la tuberculose zoogloéique que M. Vignal et moi avons fait reproduire d'emblée à un grossissement de 1,500 diamètres[2]. Je ne saurais donc trop recommander cette modification, qui, je le répète, peut

[1] *Archives de physiologie*, 1878, p. 412.
[2] *Archives de physiologie*, 1884, planches 4 et 5.

s'appliquer à bien d'autres chambres claires. Avec celles qui possèdent deux surfaces réfléchissantes indépendantes et mobiles, comme la chambre de Doyère et Milne-Edwards, il suffit d'un léger déplacement de ces surfaces. Quant à celles dans lesquelles ces surfaces ne sont pas mobiles, ce qui a lieu par exemple dans l'instrument de Nachet, il faudrait une modification dans la construction du prisme.

Les seuls cas, assez rares d'ailleurs, qui ne permettent pas de se servir de ces chambres claires à 45°, sont ceux dans lesquels on a à dessiner des préparations qu'il faut absolument laisser horizontales: préparations non fermées, préparations de corps en suspension dans un liquide. On est alors obligé d'avoir recours aux chambres claires, qui permettent de laisser le microscope vertical. Cependant on pourrait disposer une chambre claire de Doyère et Milne-Edwards, ou toute autre dont les surfaces réfléchissantes seraient mobiles, de façon qu'elle donnât à volonté soit un angle de 40 à 45° pour les cas où l'on pourrait incliner le microscope, soit un angle de 15 à 18° pour ceux où il faudrait le laisser vertical; cette construction est à l'étude.

NOTA. — Il vient de paraître dans le dernier fascicule du « Zeitschrift für mikroskopie [1] » l'analyse d'un travail de H. Schröder sur une nouvelle chambre claire [2]. Cette chambre claire est justement à 45°, comme celle que je conseille; mais elle est formée de deux prismes, l'un rectangulaire, l'autre rhomboïdal, séparés l'un de l'autre par une mince couche d'air; les rayons venus du microscope subissent une double réflexion totale dans le prisme rhomboïdal, tandis que ceux émanés du papier à dessin passent à travers le prisme rectangulaire et le rhomboïdal comme à travers une glace à faces parallèles. Nous avons vu plus haut qu'il était désavantageux de faire subir les réflexions aux rayons venus du microscope; j'ajouterai que, les rayons émanés du papier n'étant pas déviés et arrivant de bas en haut, il faut pour dessiner baisser la tête comme si l'on regardait dans un microscope vertical, ce qui est se priver gratuitement d'un des grands avantages du microscope incliné à 45°. Cependant il serait facile de remédier à ces inconvénients, tout en conservant exactement la forme et la disposition réciproque des deux prismes : il suffirait de les placer autrement sur le microscope, en mettant au-dessus de l'oculaire la partie qui est à surfaces parallèles; de cette facon, ce seraient les rayons venus du dessin qui subiraient la double réflexion totale, tandis que les rayons microscopiques seraient vus directement; ces derniers ne perdraient donc plus autant d'intensité et l'on ne serait pas obligé de baisser la tête pour dessiner.

[1] *Zeitschr. f. Mikroskopie*, 1884, vol. 1, fasc. 2, p. 259.
[2] *Journ. R. microsc. Soc.* 1883, série 2, vol. 3, p. 813.

III

SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET HYGIÉNIQUE DU CAFÉ.

Par M. le Dr **GUIMARAÈS**.

(Travail du Laboratoire annexé au Muséum de Rio-Janeiro.)

I. — *État de la question.*

Ayant continué seul ou en collaboration les expériences sur le café dont ces *Archives* ont déjà rendu compte, nous croyons pouvoir déjà essayer de faire sortir l'étude de cette boisson de la phase de l'empirisme et de celle des théories basées sur des observations incomplètes.

Précisons d'abord l'état de la question.

Le café est-il un modérateur de la nutrition? Est-il un excitant spécial ou dynamophore? Est-il un véritable aliment? Ces trois opinions, comme on le sait, ont été successivement soutenues avec une véritable fortune.

L'idée du café modérateur nutritif paraît être la plus ancienne. Plus ou moins indiquée par Schultz en 1831, elle a été formulée par Gasparin en 1850[1], et Böker, Lehman, Fröelich, Trousseau et Pidoux, Rabuteau, Marvaud, d'autres encore l'ont adoptée.

Voici en partie ce qu'a écrit Gasparin : « Un fait remarquable, que j'ai rencontré sur notre frontière de Belgique, nous présente un autre mode d'économie exercée sur le régime; et celui-ci porte sur la dose elle-même des substances

[1] *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1850, t. XXX.

alimentaires. La population des mineurs des environs de Charleroi a résolu ce problème : se nourrir complètement, conserver la santé, une grande vigueur de force musculaire, avec une nourriture moitié moindre en principes nutritifs que celle qui est indiquée par l'observation dans le reste de l'Europe.

. . . .

« C'est au café seul que l'on peut attribuer la possibilité de se contenter d'un régime que des enfants ne supporteraient pas ; et ce n'est pas comme substance nourrissante qu'il agit ici, car l'analyse nous démontre qu'il n'entre pas pour plus d'un trente-cinquième dans le chiffre des propriétés nutritives des aliments. Le café a donc d'autres propriétés dont il faut tenir compte.

« Achève-t-il les fonctions digestives? Provoque-t-il une plus complète assimilation des aliments? Ou, peut-être, ne retarde-t-il pas la nutrition des organes, qui n'exigent pas alors une si grande consommation pour se réparer ou s'entretenir ? Dans cette hypothèse, le café ne nourrirait pas, mais il empêcherait de se dénourrir. »

La théorie paraît donc très claire, et pour l'appuyer ses partisans ont fourni deux ordres d'observations également insuffisantes, les unes hygiéniques et sociales, les autres physiologiques.

Gasparin affirmait que les mineurs de Charleroi restaient sains, vigoureux, actifs, en consommant seulement 14 gr. 820 d'azote par jour, et il attribue ce fait au café ; comme aussi il explique par cet aliment la sobriété des peuples qui en font un grand usage.

. . . .

Malheureusement ces faits hygiéniques assez vagues furent immédiatement contestés. M. Charpentier, dans une lettre au professeur Magendie, rapporta des chiffres précis qui lui avaient été fournis par M. Boisseau, directeur des mines de Charleroi, et qui se résumaient ainsi : « En général, nos ouvriers dépensent chaque jour dix à quinze centimes de genièvre, boivent un litre de bière, mangent deux ou trois fois

la semaine du porc qu'ils accommodent avec quelques légumes... et, ordinairement, le dimanche ils font trois repas de viande de boucherie et boivent chez eux une grande quantité de bière.

« Ce que dit M. Gasparin sur l'usage du café-chicorée au lait est exact; c'est le seul aliment, avec le pain beurré, qu'ils prennent lorsqu'ils sont dans la fosse, parce que tout autre plus substantiel s'y digérerait avec peine, à cause de la pénible disposition du corps qu'ils sont obligés de prendre pendant leur travail dans les galeries.

« Vous voyez, monsieur, que l'ouvrier mineur de Charleroi est loin de se borner à prendre 500 grammes de viande et deux litres de bière par semaine.

« Tous ceux qui connaissent les classes laborieuses savent qu'elles ne se contentent pas de si peu et elles ont raison. »

De même les faits encore plus vagues relatifs aux caravanes furent immédiatement relevés par M. d'Abbadie[1]. Il constata que les Wahabis, tout en s'abstenant du café, n'étaient ni moins sobres ni moins endurants que les autres peuplades musulmanes qui en boivent. Il nota aussi qu'en Abyssinie les musulmans habitués à prendre du café plusieurs fois par jour supportent le jeûne avec moins de facilité que les chrétiens ; et cette dernière observation, comme celle de M. Boisseau, relative au régime irrégulier des ouvriers de Charleroi mangeant beaucoup de viande le dimanche et seulement du pain beurré dans la mine, est très bien expliquée, comme on verra, par nos expériences.

Les allégations de Gasparin disparaissant devant ces constatations, que reste-t-il pour prouver, comme on l'a si souvent répété, que le café diminue la quantité d'aliment consommée? Rien, absolument rien, et au Brésil, où l'on use de cette boisson dans des proportions excessives, on pourrait faire facilement l'observation contraire. M. Couty l'a noté le premier[2]: la quantité de viande ingérée par les habitants des villes et de

[1] D'ABBADIE, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1850.

[2] L'alimentation au Brésil et dans les pays voisins (*Revue d'hygiène* de Paris, mars, avril, mai 1881).

la plupart des campagnes du Brésil est bien plus considérable qu'en Europe ; à Rio, par exemple, la consommation moyenne est au moins deux fois plus grande qu'à Paris ; cependant le climat rend la vie moins active, et on boit presque à chaque heure du café : deux causes qui devraient, d'après les théories, diminuer l'ingestion d'aliments.

Nous croyons peu utile d'insister sur ces faits hygiéniques peu précis, dont la valeur ne peut pas être actuellement bien analysée, et nous passons à des observations plus simples d'ordre physiologique qui vont présenter les mêmes contradictions apparentes.

Böcker[1] analysant ses urines constate que le café entraîne une diminution considérable de l'urée ; elle tombe de 22 grammes à 12 grammes par 24 heures quand il se soumet au café ou à la caféine.

Julius Lehman[2] constate lui aussi la diminution d'urée ; mais il attribue cette action aux substances empyreumatiques et non à la caféine.

Hammond[3] indique comme les précédents une diminution de l'urée fournie par la sécrétion rénale ; puis viennent les expériences de Rabuteau[4] et de ses élèves, qui concluent encore à la diminution d'urée, en prenant en apparence des précautions très grandes, régime, alimentation exclusive, poids fixe des aliments, précautions qui justement suffisaient, nous le verrons, à modifier ou mieux à empêcher l'action hygiénique utile du café.

Enfin Marvaud[5] constate une diminution légère de l'excrétion des substances solides, des acides et des résidus de l'urine, après l'ingestion en un jour d'un demi-litre de café fort ; et il note comme Liebig l'augmentation de la sécrétion biliaire.

[1] Böcker, *Bustrag für Heilkunde*, t. I, p. 188, 1849.
[2] J. Lehman, *Ann. der chemic. and pharmacie*, 1853.
[3] *American Journal of the medical Science*, 1856.
[4] Rabuteau, *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1870. Eustratiades, *Thèse de Paris*, 1870.
[5] Marvaud, *Les aliments d'épargne*, 1874.

Il semble que l'accord soit aussi complet que possible et cependant voici l'autre série.

Voït, en opérant non plus sur lui-même, mais sur des chiens, observe que le café ne diminue pas la production de l'urée. Nous ne pouvons malheureusement que signaler ces expériences importantes, analogues aux nôtres quant au choix de l'animal. Elles ont été publiées en 1860, et nous n'avons pu nous procurer l'original.

Voici d'autres recherches moins faciles à régler, puisqu'elles portent sur l'homme.

Squarey [1], en prenant des malades d'Hospital College University, constate que le café ne fait pas varier sensiblement l'excrétion d'urée.

Roux [2] publia en 1874, dans ces *Archives*, une étude plus précise, analogue aux nôtres par certaines des conditions, quoiqu'il ait opéré sur lui-même et analysé seulement l'urine. N'ayant en rien modifié son régime et ses occupations, ayant fait, comme cela était nécessaire, varier un seul facteur, le café, il constate que l'usage inhabituel de cette boisson à dose très modérée augmente tous les matériaux solides de l'urine et surtout le chlore et l'urée ; tandis que l'usage habituel entraîne une sorte d'accoutumance pendant laquelle les effets sont peu marqués.

Les conclusions de Roux sont acceptées par Binz[3] en Allemagne, par D. Brackenridge [4] en Angleterre ; et plus récemment, M. Giraud[5], en France, affirme, comme Squarey, comme Voït, que le café ou la caféine ne font pas varier sensiblement la quantité d'urée, et qu'ils augmentent la quantité d'urine.

Nous n'avons pas cherché à rendre cette revue plus complète. Ces indications suffisent pour montrer que la théorie célèbre des aliments d'épargne est peu autorisée par des ex-

[1] SQUAREY, *Dublin medical Press*, 1865.

[2] ROUX, *Archives de physiologie*, 1878.

[3] BINZ, *Arch. für experiment pathologie und pharmacologie*, 1878.

[4] BRACKENRIDGE, *Edinburg med. Journal*, 1881.

[5] FERNAND GIRAUD, Contribution à l'étude de l'action de la caféine (*Thèse de Paris*, 1881).

périences physiologiques dont les résultats paraissent absolument contradictoires.

Aussi, cette conclusion n'est-elle plus guère soutenue sous sa forme primitive ; et la plupart des partisans de l'idée d'épargne la confondent avec l'idée encore plus vague d'aliment dynamophore.

Ainsi s'exprime Gubler[1] : « Cette action stimulante des substances comme le thé, le café, la coca ne peut s'expliquer que par un apport de forces : c'est pour cela que j'ai appelé ces substances des dynamisants, des dynamophores. »

M. Gubler ne donne du reste aucun fait nouveau à l'appui de cette curieuse interprétation ; et, ne comprenant pas qu'une substance puisse fournir de la force si elle ne contient pas de la matière usable correspondante, nous n'aurions pas signalé ces pures vues de l'esprit, sans la fortune que leur a faite, ces dernières années, le nom de leur auteur.

Nous arrivons enfin à la troisième théorie, la plus simple, la plus acceptable *a priori*, celle qui considère le café comme un véritable aliment.

Son véritable fondateur est Payen[2]. Il constate la grande quantité d'azote contenue dans le café, 4,48 0/0 dans le café vert, 1,75 dans le café torrefié, tandis que le lait en contient 0,66, le pain 1,08, la viande 3 grammes ; il insiste sur ce fait que ces substances sont presque toutes dissoutes par l'infusion, 1 litre d'eau bouillante suffisant à prendre 25 grammes de substances à 100 grammes de café peu torréfié comme on l'emploie en France ; enfin il fait voir que 500 grammes d'infusion de café, 500 grammes de lait et 75 grammes de sucre fournissent un mélange très digestible et aussi très riche puisqu'il contient 49 grammes de substances azotées et 104 grammes de sels ou d'hydrocarbures.

Fleury[3], Bouchardat, dans leurs traités d'hygiène acceptent plus ou moins les idées de Payen, et en 1860, Jomand[4] exagérant la tendance de l'époque, écrit qu'une tasse de café peut

[1] Gubler, *Cours de Thérapeutique*. Paris 1880.
[2] Payen, *Précis théoriques et prat. des subatances alimentaires.* Paris 1853
[3] Fleury, *Traité d'hygiène*, Paris, 1856, p. 212.
[4] Jomand, *Thèse de Paris*, 1860.

remplacer un véritable repas. Et cependant toutes ces constatations sont insuffisantes.

Elles sont insuffisantes parce qu'elles donnent des moyennes alors que le café a une composition absolument variable.

Les analyses d'Aubert ont porté sur du Java, celles de Payen sur des espèces diverses, celles de Graham sur du Ceylan, celles de Robiquet et de Boutron sur du Martinique, du Moka, du Cayenne, et la caféine, par exemple, cet alcaloïde azoté, considéré comme le principe le plus important, a varié de 0,5 à 1,16 0/0. La provenance n'est point la principale cause de ces variations si grandes, et ceux qui ont pu suivre au Brésil les artifices nombreux de la préparation du café, ou ceux qui ont lu diverses études écrites à ce point de vue sur cet aliment, comprendront que les variations de la cueille, du séjour dans l'eau, de lavage, puis du desséchement suffisent à expliquer que le café, encore plus que la viande ou le lait, ne soit pas une substance fixe dont on puisse donner la formule, comme on donne celle des poisons ou des divers produits chimiques.

Les observations trop simples qui font du café un simple aliment sont insuffisantes pour une autre raison encore : le défaut de rapport entre l'effet utile constaté et la quantité de substance ingérée.

Un ouvrier manœuvre ou un piéton boit une tasse de café et il peut travailler ou marcher une ou deux heures de plus sans fatigue ; un orateur boit une, deux ou trois tasses de café, et il parlera plusieurs heures, ce qui lui serait impossible sans cet excitant ; un écrivain absorbe du café et au lieu de s'endormir il éprouve une véritable excitation de ses fonctions cérébrales imaginatrices ou rationnelles.

Cet effet évidemment ne peut s'expliquer par la composition chimique, par l'action directe alimentaire de quelques grammes de poudre de café : comme l'a très bien écrit Arnould [1], « il n'est pas probable que les 25 centigrammes d'azote contenu dans les 16 grammes de café dont se compose la ration mili-

[1] ARNOULD, *Éléments d'hygiène*, Paris, 1881, p. 821.

taire serve beaucoup à ce titre comme aliment directe dans le régime des soldats.

« Le personnage riche, qui à la fin d'un dîner plantureux avale une tasse d'excellent café, se donne plutôt un stimulant de la digestion qu'un supplément alimentaire. Mais le café réchauffe, fait toujours plaisir, donne de la gaieté et de l'entrain, la stimulation qu'il exerce n'est pas suivie de la détente pénible qui succède à celle de l'alcool. »

Ces mots sont vagues; cependant ils sont vrais au moins en grande partie : ils correspondent à des observations des millions de fois répétées, et la physiologie étant surtout utile si elle fournit la raison de ces faits vulgaires de la vie sociale, au lieu de se perdre dans l'analyse des animaux inférieurs ou des curiosités toxiques, il faut que nous cherchions à expliquer cette action indirecte, cette augmentation de l'effort, cette épargne apparente de force, ou mieux de fatigue, constatée par tous les buveurs de café.

II. — *Le café et les échanges extérieurs de l'alimentation.*

Lorsque nous entreprîmes, en 1881, avec notre regretté ami M. Raposo, mort à la peine au milieu de ces travaux, nos recherches sur le café, nous n'avions pas d'idées préétablies sur l'étude des aliments; aussi songeâmes-nous à suivre simplement les méthodes habituelles d'analyse physiologiques et toxiques. En comparant la circulation, la respiration, la température, l'urine du même animal normal puis soumis au café, en prenant toutes les précautions pour assurer l'exactitude physique de l'examen, nous pensions obtenir nécessairement des différences qui représenteraient l'action physiologique de la substance.

Notre maître, M. Couty, nous conseilla de suivre une méthode inverse en nous signalant les résultats peu précis que lui avait fournis l'étude des alcools du Brésil faite d'après ces vieilles méthodes, et aussi en nous rappelant les résultats contradictoires des analyses d'urine ou des autres observations réaslisée pour le café. Nous employâmes donc des moyens très simples d'expérimentation destinés à assurer l'exactitude hy-

giénique des observations, tout en sauvegardant l'exactitude physique ou physiologique ; et en même temps nous cherchâmes à pénétrer plus avant que les variations objectives de la respiration, de la température et de la circulation en faisant l'analyse des processus nutritifs et des échanges de l'animal avec le milieu extérieur.

Nous nous posâmes d'abord une première question : le café est-il ou non un aliment d'épargne ? fait-il varier les échanges avec l'extérieur? et nous fîmes pour la résoudre deux séries d'expériences pénibles et longues, mais fort simples.

A. — *Aliments azotés.*

Dans la première série, exécutée de février à août 1882, voici comment nous avons procédé.

Un chien de rue était isolé dans un espace bien aéré, et soumis à une alimentation exclusive de bonne viande fraîche de bœuf laissée en excès à sa disposition, on pesait chaque jour l'animal; on pesait chaque jour, par différence, la viande consommée; on prenait l'état du pouls, l'état de la respiration, de la pupille, de la température du rectum et de celle des pattes. Puis, quand l'animal s'était accoutumé à ces nouvelles conditions de vie, ce qui nécessitait parfois plusieurs jours, sans rien changer à son régime, continuant à lui donner de la viande fraîche à 1 heure, nous injections chaque jour par une sonde œsophagienne dans l'estomac, une quantité fixe d'infusion forte de café, préparée avec une poudre de qualité aussi constante que possible.

Le tableau suivant résume la première de nos expériences. Pendant l'usage du café, nous faisions chaque jour plusieurs examens, l'un quelques minutes avant l'ingestion, d'autres une, deux ou trois heures après.

Dans le tableau suivant nous donnons seulement les résultats de deux examens faits l'un avant l'ingestion, l'autre trois heures après.

Petite chienne adulte.

État normal.

Date avril — mai.	Viande mangée.	Poids du corps.	A 12 heures 1/2. Pup.	Cœur.	Respiration.	Torax rect.	A 4 heures du soir Pup.	Cœur.	Respiration.	Torax rect.
17 avril.	0 gr.	0 gr.	Moyenne.	120	24	39°,8	Petite.	176	32	39°,5
18 »	410 »	3 kil. 250 »	»	160	28	39 ,2	Moyenne.	178	24	39 ,5
19 »	400 »	3 » 450 »	»	140	20	39 ,5	»	160	28	40 ,5
20 »	450 »	3 » 450 »	Dil.	160	24	40 ,5	Dil.	200	24	40 ,4
21 »	230 »	3 » 400 »	Petite.	160	20	40 ,5	Moyenne.	160	32	40
22 »	400 »	3 » 550 »	Moyenne.	180	24	39 ,6	»	180	24	40
23 »	440 »	3 » 800 »	»	160	20	40	»	120	20	39 ,5
24 »	290 »	3 » 830 »	»	140	20	39 ,5	Dil.	140	16	39 ,7
25 »	339 »	3 » 500 »	Petite.	160	16	39 ,7	Moyenne.	160	20	40 ,2
26 »	408 »	3 » 600 »	Moyenne.	144	20	39 ,4	»	152	24	39 ,2
27 »	269 »	3 » 550 »	Dil.	140	20	39 ,4	»	160	20	39 ,5
28 »	333 »	3 » 500 »	Moyenne.	136	20	39 ,7	»	140	16	39 ,7
29 »	270 »	3 » 470 »	»	120	20	39 ,8	»	140	20	39 ,3
30 »	453 »	3 » 450 »	»	100	20	40 ,2	»	152	20	40
1 mai.	265 »	3 » 450 »	»	152	20	40				

Ingestion chaque jour à 1 heure de 80 grammes de café.

			A 12 heures 1/2.				A 4 heures du soir.			
Date.	Viande mangée.	Poids du corps.	Pupille.	Cœur.	Respiration.	Torax rect.	Pupille.	Cœur.	Respiration.	Torax rect.
1	0 gr.	0 gr.	Moyenne.	152	20	40°	Dil.	200	24	40°,2
2	430 »	3 kil. 425 »	»	144	20	39	»	200	24	40 ,8
3	190 »	3 » 400 »	»	140	20	40	»	160	20	40 ,2
4	273 »	3 » 300 »	Dil.	152	16	40	»	160	20	40 ,4
5	408 »	3 » 400 »	Moyenne.	140	16	40	»	140	20	40 ,2
6	534 »	3 » 650 »	»	120	20	39 ,4	»	180	20	40 ,2
7	460 »	3 » 850 »	»	180	20	40	»	180	16	40
8	308 »	3 » 800 »	»	180	16	39	»	200	20	40
9	427 »	3 » 650 »	»	160	20	39 ,8	»	160	20	40 ,6
10	469 »	3 » 700 »	»	200	20	40	»	180	20	10
11	529 »	3 » 900 »	»	160	28	39 ,4	»	180	32	40
12	489 »	3 » 800 »	»	180	20	40	»	160	24	40 ,2
13	455 »	3 » 825 »	»	180	20	40	»	180	20	40
14	310 »	3 » 900 »	»	160	16	39 ,4	»	220	32	40
15	440 »	3 » 700 »	»	160	20	40	»	168	24	40

Cette expérience est divisée en deux périodes de 14 jours. Les résultats offrent donc une garantie de durée suffisante, et les quatre séries de chiffres que nous avons rapporté, état normal à jeun, état normal trois heures après l'ingestion de viande, état du même chien, dans les mêmes conditions, pendant l'ingestion du café permettait une comparaison suffisante.

Si on analyse ces chiffres, on ne trouve aucun trouble net du côté de la respiration ou des grandes fonctions; le cœur assez fréquent les sept premiers jours, fréquent surtout trois heures après l'ingestion de viande, tombe un peu dans la seconde semaine d'état normal; il augmente, mais sans régularité après l'usage du café, et il augmente surtout pour l'examen fait à 4 heures du soir, trois heures après l'ingestion du café. La température rectale présente, elle aussi, des variations peu nettes, si on la compare à midi, avant l'ingestion des aliments, 39,6 en moyenne à l'état normal, 39,8 quand le chien est soumis au café. Au contraire, si on la compare à 4 heures, trois heures après l'ingestion de la viande et du café, on obtient une augmentation nette, quoique peu régulière, pendant l'usage du café, 40,2 en moyenne la première semaine, et 40,1 la seconde. De même, la respiration accélérée nettement trois heures après l'injection du café, si on la compare à l'état normal, serait plutôt diminuée si on fait la même comparaison à une autre heure avant l'injection du café, à midi et demi.

Ces résultats sont, comme on le voit, peu précis; et si nous nous étions bornés à ce mode d'examen, tout au plus pourrions-nous conclure comme Mantegezza, comme Moreno, Marvaud, que dans cette expérience, le café a augmenté d'ordinaire, mais non constamment le cœur, la respiration et la température centrale et périphérique, comme aussi il a dilaté la pupille dans les heures qui suivent son ingestion.

Mais, nous avons fait des pesées; et une observation importante se dégage avec netteté des chiffres contenus dans la première colonne du tableau; la quantité d'aliments consommé par la petite chienne est devenue plus grande après qu'elle a été soumise au café.

L'ingestion moyenne journalière de viande égalait 374 grammes la première semaine, quand l'animal venant de la rue

était plus ou moins affamé; elle tombait à 334 grammes, la seconde semaine d'état normal; elle s'élevait de nouveau à 371 grammes pendant la première semaine d'usage de café, et à 442 grammes pendant la seconde semaine.

Les résultats furent les mêmes dans la seconde expérience faite sur une chienne adulte très vigoureuse.

Première partie. — État normal.

Date.	Viande mangée.	Poids du corps.	Pupille.	Coeur.	Respiration	Torax rectum.	Torax p. ant.
30 mai	0 gr.	6 kil. 600 gr.	Moyennes.	128	20	39°,4	32°
31 »	469 »	6 » 800 »	Dilatées.	140	28	39 ,6	34
1 juin	508 »	6 » 650 »	Moyennes.	112	28	39 ,2	32
2 »	692 »	6 » 850 »	»	130	28	39 ,2	32
3 »	517 »	6 » 900 »	»	120	20	39	30 ,5
4 »	209 »	6 » 650 »	»	140	24	39 ,5	35
5 »	276 »	6 » 800 »	Petites.	140	28	39 ,4	31 ,4
6 »	30 »	6 » 450 »	»	120	28	39 ,2	32
7 »	462 »	6 » 450 »	Moyennes.	120	20	39 ,2	32 ,5

2e partie. — Ingestion de 120 grammes de café.

Date.	Viande mangée.	Poids du corps.	Pupille.	Coeur.	Respiration	Torax rectum.	Torax p. ant.
8 juin	500 gr.	6 kil. 200 gr.	Moyennes.	160	20	40°	31°,5
9 »	323 »	6 » 575 »	»	140	24	40 ,2	30
10 »	267 »	6 » 400 »	»	180	28	36 ,6	31 ,4
11 »	310 »	6 » 800 »	»	160	24	39 ,5	26
12 »	357 »	6 » 500 »	»	160	24	39 ,2	29 ,5
13 »	270 »	6 » 600 »	»	140	36	39	28
14 »	361 »	6 » 700 »	»	160	32	39	27
15 »	244 »	6 » 600 »	»	160	28	39 ,6	27 ,2
16 »	500 »	6 » 950 »	»	160	32	39	30

Il suffit d'analyser les indications de ce deuxième tableau

qui correspondent toutes à une heure comparable, 3 heures du soir, pour être frappé, comme dans le premier, par l'irrégularité des troubles physiologiques et par l'inconstance des états fonctionnels que présente l'animal, normal ou soumis au café.

D'un jour à l'autre, suivant le degré de la température extérieure, ou suivant d'autres conditions plus difficile à reconnaître, la température, le pouls, la pupille ont subi des différences nettes, sans qu'il nous fût possible de faire la part exacte de ce qui appartenait au café pris à des doses fixes alimentaires ou à d'autres influences du milieu. Mais, sur cet animal, comme sur le précédent, une modification nutritive fort nette a pu être constatée ; la quantité de viande consommée est devenue plus grande, après l'adjonction à l'alimentation de 120 grammes d'infusion de café. Au lieu de 244 grammes, moyenne d'ingestion journalière du 4e au 8e jour d'isolement avec l'alimentation à volonté, le chien ingère 314 grammes par jour, en moyenne, pendant la première période et 343 grammes pendant la seconde période de l'action du café.

Ces expériences nous ayant montré l'importance des variations de l'alimentation, variations inverses de celles que le mot aliment d'épargne aurait pu faire supposer, dans les expériences suivantes nous fixâmes plus spécialement de ce côté notre attention ; et nous diminuâmes encore la quantité relative de café injecté dans l'estomac pour être sûr de rester conforme aux constatations hygiéniques.

Nous résumons simplement les résultats suivants :

Une chienne de 5kg,200, séjournant depuis longtemps au laboratoire, ce qui la distingue des chiens précédents, en évitant la période d'accoutumance à l'alimentation à volonté, a été examinée du 15 au 23 juin, état normal, et du 23 juin au 1er juillet, en subissant l'injection stomacale de 80 grammes de café, quantité petite étant donné le poids de l'animal. Pendant les quatre premiers jours d'isolement, elle a mangé en moyenne 319 grammes de viande et bu 17 grammes d'eau, elle a rendu 30 grammes de matières fécales ; pendant les quatre derniers jours d'isolement, elle a mangé 418 grammes, bu 13 grammes, déféqué 25 grammes.

La chienne a été ensuite soumise au café ; pendant les quatre

premiers jours, son alimentation moyenne s'est élevée à 396 grammes, l'eau bue à 20 grammes et les matières fécales à 22 grammes ; pendant les quatre derniers jours, l'alimentation s'est élevée encore davantage, à 720 grammes en moyenne, les matières fécales à 63 grammes et l'animal n'a plus bu.

Pour mieux montrer la multiplicité des examens nécessaires, nous publions encore les chiffres de la quatrième expérience de cette série.

Chien adulte, très vigoureux, arrivé récemment au laboratoire.

Première partie. — Sans café.

Du 5 au 11 juillet 1882.

Date.	Poids du corps.	Viande mangée.	Eau bue.	Matières fécales.	Urine.
5 juillet.	0 grammes.	0 gr.	0 gramme.	0 grammes.	0 grammes.
6 »	5 kil. 500 »	600 »	»	27 »	290 »
7 »	5 » 700 »	600 »	»	40 »	200 »
8 »	5 » 750 »	500 »	»	16 »	170 »
9 »	5 » 750 »	500 »	»	15 »	180 »
10 »	5 » 600 »	500 »	»	30 »	170 »
11 »	5 » 600 »	350 »	»	40 »	190 »

2e partie. — 80 grammes de café en deux fois, à 2 et 3 heures.

Du 11 au 17 juillet 1882.

Date.	Poids.	Viande mangée.	Eau.	Matières fécales.	Urine.
11 juillet.	0 grammes.	0 gr.	0 gramme.	0 grammes.	0 grammes.
12 »	5 » 800 »	210 »	»	30 »	100 »
13 »	5 » 600 »	500 »	»	15 »	200 »
14 »	5 » 750 »	610 »	»	42 »	175 »
15 »	5 » 950 »	800 »	»	25 »	135 »
16 »	5 » 800 »	735 »	»	20 »	215 »
17 »	5 » 925 »	965 »	»	50 »	260 »

Sur cet animal comme sur les précédents, l'usage du café a fait augmenter considérablement la consommation de viande, légèrement la consommation d'eau, les matières fécales et l'urine variant en proportion.

Ce dernier fait, l'augmentation d'urine constaté par M. Marvaud, par Brackenridge dans des conditions différentes, est donc confirmé par nos expériences.

Nous croyons inutile de résumer trois autres expériences d'alimentation azotée exclusive et prolongée ; elles nous ont donné absolument les mêmes résultats. Ce fait, l'augmentation de l'ingestion et de l'assimilation de viande, a donc été la conséquence constante de l'action prolongée du café ; et cette boisson, loin d'être un élément d'épargne, paraît donc agir comme élément de dépense pour la substance azotée, la viande, qui est la base ordinaire de l'alimentation des chiens.

B. — *Alimentation hydrocarbonée ou mixte.*

Nous aurions pu nous borner à cette longue série de constatations qui nous permettent déjà d'expliquer l'action si utile du café. Si cette substance augmente les forces disponibles, comme son usage empirique l'établit tous les jours, si elle permet au soldat de subir des marches forcées, au penseur d'avoir l'esprit plus actif, à l'orateur la parole plus libre, cela s'explique simplement, pourrions-nous dire, parce qu'elle rend plus facile et plus rapide les processus nutritifs d'assimilation et de consommation d'aliments. Mais nous n'avons étudié qu'un seul ordre d'aliment, la viande, et rien ne vient prouver qu'avec d'autres substances les effets seraient les mêmes.

Nous avons donc fait de nouvelles expériences avec des régimes hydrocarbonés ou mixtes et les résultats, nous allons le voir, ont été considérablement différents et complètement inattendus.

Les chiffres suivants sont relatifs à un chien qui pouvait

manger à volonté, des fragments de tissu gras de porc très

Première partie. — Sans café.

Date.	Poids du corps.	Porc gras mangé.	Manioc.	Eau bue.	Matières fécales rendues.
13 juin.	0 grammes.	0 gr.	0 grammes.	0 grammes	0 grammes.
14 »	6 kil. 450 »	175 »	69 »	0 »	0 »
15 »	6 » 50 »	52 »	50 »	330 »	45 »
16 »	6 »	103 »	16 »	100 »	30 »
17 »	6 » 400 »	12 »	75 »	100 »	87 »
18 »	6 » 900 »	62 »	20 »	110 »	0 »
19 »	6 » 200 »	73 »	25 »	70 »	55 »
20 »	5 » 800 »	10 »	0 »	110 »	6 »
21 »	5 » 600 »	0 »	0 »	0 »	0 »

2e partie. — 80 gr. d'infusion en deux fois, à 1 h. et 3 heures.

Date.	Poids.	Porc gras	Manioc.	Eau.	Matières fécales.
22 juin.	0 grammes.	0 gr.	0 grammes.	0 grammes.	0 grammes.
23 »	5 kil. 650 »	55 »	12 »	100 »	0 »
24 »	5 » 600 »	110 »	12 »	150 »	30 »
25 »	5 » 850 »	28 »	33 »	150 »	30 »
26 »	5 » 550 »	50 »	25 »	155 »	10 »
27 »	5 » 550 »	0 »	11 »	50 »	7 »
28 »	5 » 209 »	110 »	10 »	150 »	30 »
29 »	5 » 300 »	0 »	0 »	120 »	0 »
30 »	4 » 750 »	0 »	5 »	90 »	20 »

peu riches en fibres musculaires, et une bouillie de farine de manioc entièrement féculente.

Ces chiffres prouvent d'abord que les substances végétales et animales trop exclusivement hydrocarbonées ne suffisaient pas à nourrir l'animal qui maigrissait, même avant l'usage du café ; mais surtout ils prouvent que l'adjonction du café, loin de faciliter la consommation de ces aliments, a eu pour effet de la diminuer.

L'ingestion journalière de tissu gras de porc était en moyenne de 60 grammes, les quatre premiers jours d'usage du café, et de 7 grammes les quatre derniers.

Les variations d'ingestion et d'assimilation de la bouillie de manioc sont encore plus considérables : de 137 grammes, puis 132 grammes, moyenne des huit jours d'état normal, la consommation de fécule tombe à 12 grammes, puis à 16 grammes après l'usage du café : par suite, comme les chiffres le montrent, l'animal, s'alimentant moins, maigrit davantage quand il prend du café.

Nous avons fait dans des conditions identiques une autre expérience, encore plus probante. Un chien vigoureux de $5^{kg},700$ soumis à la graisse et à la bouillie de manioc, puis au café, est mort au 9e jour de l'usage du café, après avoir perdu $1^{kg},500$ de son poids ; il ne consommait plus les derniers jours que 41 grammes de tissu gras et 10 grammes de fécule, au lieu de 112 grammes et 94 grammes à l'état normal.

Devant ces résultats, nous avons dû conclure que les effets du café sur les échanges extérieurs dépendaient de la nature de l'alimentation : cette boisson *augmente la consommation et l'absorption de la viande, mais elle diminue la consommation et l'absorption de la graisse et de la fécule.*

On pouvait faire à ces recherches une objection tirée de la nature exclusive des régimes étudiés. Pour en tenir compte, nous avons cherché à combiner divers aliments, mais nous nous sommes heurté à diverses difficultés dont la principale était produite par la préférence accordée par les chiens à la viande sur les autres aliments, quand nous donnions toutes les substances en excès, même en les mêlant les unes aux autres.

Après quelques tâtonnements, nous avons offert la viande à nos animaux en quantité fixe, et nous lui ajoutions un autre aliment, graisse ou fécule, laissé seul en excès.

Dans une première expérience, nous donnâmes seulement 100 grammes de viande, et de la bouillie de manioc.

Le chien, assez volumineux, se comporta comme s'il avait été soumis à une alimentation hydrocarbonée, graisse et manioc : même avant l'usage du café il maigrit ; une fois soumis au café, il maigrit encore davantage, et continuant à ingérer la viande, il ne toucha presque plus à la bouillie, si bien que nous dûmes interrompre l'expérience pour l'empêcher de mourir d'alimentation insuffisante.

Alors nous combinâmes une alimentation plus véritablement mixte : deux chiens reçurent de la viande de bœuf en quantité fixe : 250 grammes, et de la graisse à volonté ; puis, après quelques jours, nous ajoutâmes à ce régime une certaine quantité de café. Dans la première expérience, la dose d'infusion, 50 grammes par jour, ayant peut-être été insuffisante et l'isolement de l'animal trop complet, les résultats furent peu nets : aussi nous citerons seulement les chiffres de la seconde.

Première partie. — Sans café.

Du 13 au 17 juillet.

Date.	Poids de l'animal.	Viande mangée.	Poids de la graisse mangée.
13 juillet.	12 kilogr. 800 grammes.	—	—
14 »	12 » 600 »	200 grammes.	157 grammes.
15 »	12 » 350 »	250 »	50 »
16 »	12 » 700 »	250 »	33 »
17 »	12 » 400 »	250 »	53 »

Moyenne de poids de l'animal............ 12 kil. 500 grammes.
» » de la viande mangée.. 237 »
» » de la graisse mangée. 73 »

2e partie — L'animal reçoit par injection 100 grammes de café.

Du 18 *au* 20 *juillet.*

Date	Poids de l'animal.	Viande mangée.	Graisse mangée.
18 juillet.	12 kilogr. 800 grammes.	250 grammes.	5 grammes.
19 »	12 » 450 »	250 »	25 »
20 »	12 » 800 »	250 »	25 »
21 »	12 » 100 »	250 »	30 »

Moyenne du poids de l'animal........... 12 kil. 412 grammes.
» » de la viande mangée.. 250 »
» » de la graisse mangée. 21 »

3e partie. — L'animal ingère 100 grammes de café.

Du 21 *au* 25 *juillet.*

Date.	Poids de l'animal.	Viande mangée.	Graisse mangée.
22 juillet.	12 kilogr.	250 grammes.	5 grammes.
23 »	12 » 300 »	250 »	170 »
24 »	12 » 600 »	250 »	250 »
25 »	12 » 800 »	250 »	170 »

Moyenne du poids de l'animal........... 12 kil. 425 grammes.
» » de la viande mangée.. 250 »
» » de la graisse mangée.. 148 »

Ainsi donc, avec cette alimentation mixte assez riche en une quantité fixe d'azote, l'usage du café a coïncidé avec un accroissement de la consommation du seul élément laissé en excès, la viande grasse de porc ; et nous pouvons donc supposer l'existence des régimes mixtes compliqués sur lesquels le café agira comme sur les régimes azotés, en augmentant la consommation et les échanges avec l'extérieur.

Nous avions l'intention d'expérimenter divers aliments mixtes et notamment le pain, la bouillie de maïs; mais des circonstances indépendantes de notre volonté, notamment la difficulté au laboratoire actuel d'isoler nos chiens dans de bonnes conditions, nous en ont jusque-là empêché.

Nos constatations, sans rien perdre de leur précision, restent donc sur ce point incomplètes; elles se résument ainsi : l'adjonction de doses modérées de café à l'alimentation augmente la consommation d'un régime exclusif de viande et diminue la consommation d'un régime exclusif de bouillie féculente ou de graisse; mais elle peut augmenter aussi certaines alimentations mixtes comme celle de viande et de graisse. L'accroissement des échanges extérieurs, azotés ou mixtes paraît donc le principal effet de la boisson-café.

III. — *Le café et les échanges intérieurs de la nutrition.*

L'usage du café augmente considérablement la consommation de viande ou d'une alimentation mixte riche en viande; il diminue la consommation des régimes féculents ou graisseux, voilà les faits fournis par nos deux premières séries d'expériences. Pouvions-nous avec ces faits essayer des conclusions précises? Cela était facile, et utilisant le raisonnement du *post hoc, ergo propter hoc*, trop souvent usité en physiologie, utilisant les formules simples, mises par d'autres à la mode, nous aurions affirmé par exemple que le café était un élément d'épargne pour les substances hydrocarbonées et un élément de dépense pour les substances azotées. La conclusion était simple à retenir, sinon à comprendre; condition suffisante de succès.

Mais aucun de nos régimes n'avait eu une précision chimique rigoureuse; la viande de bœuf par exemple contenait sûrement des principes ternaires; le tissu gras de porc présentait, à l'œil, outre la trace cellulosique, des fibres de viande; et la bouillie de fécule de manioc elle-même contenait des traces de matières azotées.

La conclusion aurait donc dépassé les faits; et, de plus, cette conclusion malgré son apparente précision restait elle-

même fort obscure. Qualifier le café d'aliment d'épargne ou de dépense, cela ne nous apprenait pas par quels moyens cette boisson pouvait agir sur les échanges de l'organisme avec l'extérieur et les modifier aussi profondément, les diminuant dans un sens, les augmentant dans l'autre.

De plus, nos premières expériences nous avaient déjà fourni la preuve que les variations des échanges extérieurs correspondaient à des variations semblables des processus internes d'absorption et d'assimilation. Quand nos chiens mangeaient de 100 à 250 grammes de viande de plus que leur moyenne habituelle, cette viande était bien fixée par leurs tissus, puisque les fèces ne présentaient qu'une augmentation légère, correspondante aux déchets. Cette viande n'était pas seulement digérée, absorbée et fixée ; elle était aussi usée, puisque l'augmentation de poids du corps observée dans plusieurs expériences avait manqué dans deux autres ; et, même dans les cas où l'animal soumis au café avait accru son poids, cette augmentation ne représentait qu'une petite partie de l'excès d'alimentation.

De même, dans les cas où le café diminuait la quantité de graisse et de fécule consommée, la variation produite ne portait pas seulement sur les échanges extérieurs, puisque l'animal maigrissait rapidement et finissait par mourir.

Guidé par ces faits, nous fûmes amenés à étudier ces phénomènes internes de la nutrition qui paraissaient eux aussi modifiés par le café ; et, après avoir prouvé que cette boisson modifiait les relations de l'organisme avec l'extérieur, nous cherchâmes si le trouble extérieur n'était pas simplement la conséquence de modifications internes plus directement importantes.

Pour faire cette recherche, nous suivîmes la voie ouverte par M. d'Arsonval et Couty[1] en étudiant l'action du maté sur les gaz du sang ; et M. Couty qui avait simplement assisté aux expériences précédentes, voulut bien, pour cette seconde

[1] D'Arsonval et Couty. Comptes rendus de l'Académie des sciences, juin 1882.

partie, se joindre à nous ainsi que notre collègue M. Niobey, 2e assistant du laboratoire.

Une première série d'expériences vint nous convaincre que le café avait sur les gaz du sang la même action que le maté.

Voici, par exemple, les résultats fournis par le quatrième animal examiné à ce point de vue.

23 *avril* 1883. — Chien vigoureux volumineux au laboratoire depuis 15 jours.

On prend du sang dans le cœur droit; on l'analyse avec la pompe Grehant, l'acide pyrogallique, la potasse caustique.

Gaz veineux, 66cc. Oxygène, 18.CO^2 36cc.

Alors on donne au chien tous les jours, en deux fois, 100 grammes d'infusion forte de café par injection stomacale.

Le 27 *avril*, après quatre jours, nouvelle analyse.

Gaz veineux, 46cc. Un accident d'expérience empêche de terminer l'examen.

L'animal est très vigoureux; il mange 1 kilogramme de viande par jour, soit le dixième de son poids. On continue chaque jour à lui donner du café.

Le 1er *mai*, 3e analyse.

Gaz veineux, 45cc, $CO^2$27. Oxygène, 16.

Le 8 *mai*, 4e analyse.

Gaz veineux, 47cc, $CO^2$24. Oxygène, 20.

Les gaz ont donc considérablement diminué. Alors on cesse, pendant dix jours, de donner du café à l'animal qui est en très bon état.

Le 18 *mai*, gaz veineux, 64cc.

Ils sont donc revenus plus ou moins à l'état normal.

Le 20 et le 21, on donne 100 grammes de café. — Le 21 *mai*, une heure et demie après l'injection, les gaz veineux sont retombés à 48cc.

Cette expérience, longtemps prolongée et faite dans de bonnes conditions, suffit à établir le fait de la diminution considérable des gaz du sang produit par l'ingestion du café.

Voici une autre expérience, prolongée, non moins probante quant à l'augmentation du sucre et de l'urée. L'analyse a été faite avec du sang décoloré par ébullition et mélangé avec sulfate de soude, l'hypobromite de soude servant à doser l'urée, la liqueur titrée de Felhing avec potasse en excès indiquant le sucre. Cette expérience est relative à un chien sou-

mis au régime mixte de viande et de graisse; mais nous avons observé les mêmes variations quel que soit le régime.

A l'état normal, le sang veineux de cet animal pris dans le cœur droit, contenait 0gr,869 de sucre, et 2gr,56 d'urée.

Après 8 jours d'usage de 100 grammes de café, le sang veineux contenait 3gr,202 d'urée, et 1gr,3 de sucre.

Le chiffre élevé et excessif de l'urée, fait que nous avons constaté plusieurs fois, s'explique probablement par l'époque très chaude où nous avons fait l'expérience; et, comme on le verra, l'urée est moins abondante dans les expériences suivantes faites à une époque plus froide, et aussi avec un régime plus riche en azote.

Dans ces expériences, on a étudié à la fois les variations des gaz et celles de l'urée et du sucre : elles sont donc encore plus probantes.

Expériences, 16 *juin* 1884. — Chien adulte très vigoureux. Poids, 11kg,300. Alimenté de viande à volonté, au laboratoire, depuis le 14 *juin*.

Le 16 *juin*, tension crurale, 16cc, grande oscillation du pouls. Température rectale, 39°. Première analyse du sang artériel. Gaz artériel, 68cc, $CO^2$41. Oxygène, 26cc. Urée, 0,82. Sucre, 0,76.

A 3h 25m, et à 3h 45m, l'animal ingère 55cc de café (infusion forte).

Le 17 et le 18, l'animal mange à volonté de la viande : nous donnons nous-même, le 17 *juin*, 100 grammes de café en deux doses, à 2 heures et à 2h 20m du soir; et on nous affirme que, le 18, la dose a été répétée. D'aspect apathique, il est cependant vigoureux, résistant, criant, mordant, agacé quand on essaye de le lier.

Le 18, gaz artériels analysés deux fois, 67cc, CO^2,46cc, Oxygène, 20cc. Sucre, 1 gramme. Urée, 1gr,915.

Du 18 au 20 *juin*, l'animal ingère par jour, en deux fois, 100 grammes d'infusion de café fort. Le 20, il est agité et même irritable. On fait l'analyse du sang artériel.

Gaz, 58cc, $CO^2$39cc. Oxygène, 18cc. Urée, 0gr,915. Sucre, 1gr,24. Température rectale, 40°. Tension à 18cc. Pouls fréquent.

On supprime l'administration du café, tout en continuant à le nourrir à volonté de viande; mais il meurt de ses blessures quelques jours après.

A côté de ces expériences dans lesquelles l'action du cafe a été peu marquée et plus ou moins prolongée, citons-en deux autres plus rapides : dans l'une, l'injection a été intra-vei-

neuse; dans l'autre, l'injection a été stomacale, puis veineuse. Les résultats seront, du reste, concordants.

Le 9 *juin* 1884. — Chien de rue. Température rectale, 39°,5. Tension carotidienne, 16cc. Gaz carotidien, 58cc, $CO^2$40cc. Oxygène, 17cc.

Urée, 1gr,261. Sucre, 0gr,816.

De 2h 40m à 3 heures, on injecte successivement par la veine saphène, 5cc par 5cc,60cc d'infusion forte de café. L'animal, fixé sur la table, crie et s'agite un peu; mis à terre, il a une marche peu sûre et reste ensuite debout les jambes écartées, un peu fatigué.

3h 5m. La tension carotidienne, abaissée, est à 14cc.

3h 35m. Température rectale, 39°, un peu diminuée; tension carotidienne, 10cc, très diminuée. Gaz carotidien, 38cc, $CO^2$22,5. Oxygène, 15. Ils sont diminués de 20cc.

Urée, 2 grammes. Elle est presque double.

Sucre, 1gr,122. Il a augmenté de 1/4.

Le lendemain, l'animal paraissait en bon état, quoique un peu affaissé.

Nous pourrions citer plusieurs autres expériences de diminution rapide des gaz artériels ou veineux, ou d'augmentation du sucre et de l'urée quelques heures après une injection stomacale. Comme les faits sont toujours les mêmes, nous rapportons seulement les observations suivantes dans lesquelles les analyses ont été faites très près du moment de l'injection :

Le 11 *juin* 1884. — Chienne de rue au laboratoire depuis plusieurs jours. Robuste poids : 8 kilogrammes.

Tension crurale, 16cc,5. Température rectale, 38°,8.

Gaz artériel, 62cc. $CO^2$43. Oxygène, 17cc,5.

Sucre, 0gr,714.

Urée, 0gr,631.

A 2h 10m, on injecte 100 grammes d'infusion forte de café dans l'estomac, qui, quelques minutes après, est vomi en partie. A 3 heures, nouvelle injection, vomie aussi en partie après quatre ou cinq minutes. A 3h 20m, injection de 40 grammes qui ne sont pas vomis; l'animal a eu, à diverses reprises, de la salivation; il est agité, la respiration irrégulière.

3h 30m. Tension carotidienne, 14cc,5 diminuée. Température rectale, 39°,5 augmentée.

Gaz artériel un peu diminué, 55cc. $CO^2$40cc. Oxygène, 14cc.

Sucre, 1gr,25, presque doublé.

Urée, 0gr,631, stationnaire.

Alors on injecte, peu à peu, 50cc de café très fort par la veine saphène.

4h 10m. Tension carotidienne, 13cc,5.

Gaz artériel, 49cc. $CO^2$38,5. Oxygène, 10cc.

Sucre, 1gr,38.

Urée, 0gr,947.

A la suite de ces injections massives, le chien paraît un peu fatigué, la marche est peu sûre sans cependant présenter de troubles nets.

Le lendemain, il est en bon état, mange comme d'habitude.

Le surlendemain, 13 *juin*, nous le trouvons très agile et sans aucun trouble apparent.

La température rectale est à 39°; la tension crurale à 12°.

Gaz artériels devenus normaux, 64cc. $CO^2$45. Oxygène, 18cc.

Sucre, 1 gramme.

Urée, 0gr,631.

L'urée et le sucre baissés à nouveau, sont donc presque normaux. On tue l'animal par piqûre du bulbe, et on constate que les deux poumons sont congestionnés par place, les petites bronches contenant au niveau des parties congestionnées des mucosités purulentes, probablement par suite de l'injection directe intra-veineuse.

Les autres organes paraissent sains.

Nous croyons inutile d'insister davantage : les résultats de ces diverses expériences sont entièrement concordants, et celles que nous pourrions encore citer n'ajouteraient rien à leur précision.

En résumé, dans toutes les conditions, injecté dans l'estomac ou par les veines, à doses massives, ou à doses répétées plusieurs jours, le café a pour effet constant de diminuer les gaz du sang, artériel ou veineux, dans des proportions considérables, et d'augmenter le sucre et l'urée.

Le gaz acide carbonique est-il plus diminué que le gaz oxygène. Cela paraît probable d'après plusieurs de nos expériences; mais nous ne pouvons l'affirmer parce que nous n'avons pas toujours fait dans le même ordre l'analyse des divers gaz. Une petite partie de l'oxygène a pu se dissoudre dans la potasse caustique, une partie de CO^2 dans l'acide pyrogallique, d'où un défaut de relation constante qui constitue une véritable lacune.

De même aussi, nous avons pu constater à l'expérience du

11 juin, et dans d'autres que l'augmentation d'urée était plus lente à se produire et la diminution des gaz ou l'augmentation du sucre plus rapide; mais, là encore, il faudra répéter les observations avant de rien affirmer.

Les faits pris dans leur ensemble sont du reste suffisants, et pour nos deux séries d'expériences sur les échanges internes et externes ils peuvent ainsi se résumer.

La boisson café augmente la consommation et l'absorption des aliments azotés comme la viande, et elle augmente dans le sang la proportion du sucre et de l'urée.

La boisson café diminue la consommation des aliments hydrocarbonés comme les fécules ou la graisse, et elle diminue aussi les gaz du sang artériel et veineux, c'est-à-dire l'oxygène et l'acide carbonique.

IV. — *Nature complexe de l'action de l'alimentation du café.*

Nous pourrions terminer ici ce mémoire, ou encore nous pourrions le compléter par des conclusions plus ou moins bien déduites, à l'aide de quelques raisonnements.

Nous ne ferons ni l'une ni l'autre chose, et si nous ne croyons pas encore possible de réduire à quelques formules simples l'action physiologique du café, nous allons montrer, sans sortir du terrain des faits, que l'on peut déjà pousser l'analyse expérimentale plus loin que les constatations précédentes.

Le café pris à dose modérée augmente l'ingestion de l'aliment viande et la proportion dans le sang du sucre et de l'urée; il diminue les gaz du sang et il diminue aussi la consommation des aliments hydrocarbonés : il agit donc à la fois sur l'assimilation et la désassimilation. Ces deux actions sont-elles simultanées, ou l'une est-elle la conséquence de l'autre; dans ce cas, quel est le phénomène primitif insoluble qui représente véritablement l'action du café?

Nos expériences nous ont permis de poser et même de résoudre ces diverses questions.

Sur les chiens dont nous notions chaque jour le poids, l'état fonctionnel et la quantité d'ingesta, nous avions cons-

taté que l'augmentation de la consommation de viande ne devenait notable qu'après deux ou trois jours d'usage du café; le premier et le second jour, on pouvait même observer une diminution légère de la viande mangée.

D'un autre côté, nous voyons que, pendant ces premiers jours, le poid des chiens diminuait légèrement, pour augmenter ensuite ou rester stationnaire.

Ces deux faits, parfaitement indiqués par les tableaux 1 et 2, encore plus marqués dans d'autres expériences, suffisent déjà à montrer que l'augmentation de consommation des aliments azotés ne doit pas être considérée comme un effet immédiat et primitif; et ils ont leur contre-épreuve dans la seconde série d'expériences faites par M. Conty, M. Niobey et moi, relativement au sang et aux échanges intérieurs.

Nous avons vu que deux heures après une injection massive dans l'estomac, une heure après une injection dans le sang, les modifications des gaz étaient notables, et celles du sucre et de l'urée, quoique un peu plus lentes, pouvaient aussi être mesurées.

Opposant les uns aux autres les résultats tardifs de la première série d'expériences sur les échanges extérieurs, les résultats presque immédiats de la seconde sur les échanges intérieurs, nous étions déjà autorisé à conclure que les variations extérieures de l'assimilation étaient consécutives aux variations intérieures des processus nutritifs.

Mais cette conclusion ne nous renseignait pas sur le mécanisme et la valeur réciproque de ces deux ordres de phénomènes, et surtout elle ne faisait pas la part réciproque des modifications inverses des éléments azotés et hydrocarbonés. S'il paraît bien prouvé que l'urée est le produit de désassimilation le plus important des matières azotées, la valeur du sucre ou des matières glycogènes, comme aussi l'importance des gaz du sang sont beaucoup moins connues; et, après les travaux de Petenkofer et Voit, après ceux de Cl. Bernard, on peut au moins se demander si la physiologie classique n'exagère pas le rôle des combustions simples, en diminuant outre mesure celui des processus azotés.

La question générale étant ainsi posée, nous fîmes une

série d'expériences indirectes pour résoudre le point particulier suivant : l'action du café sur les échanges internes et les désassimilations étant considérée comme primitive, le phénomène principal est-il constitué par la diminution des gaz ou par l'augmentation du sucre et de l'urée? Pour le savoir, nous privâmes de nourriture solide plusieurs chiens placés dans des conditions comparables; aux uns nous donnâmes comme boisson de l'eau simple, aux autres de l'eau simple et du café, en notant tous les jours les pertes de poids.

Si la diminution des matériaux de combustions ternaires carbonées produite par le café était le phénomène le plus important, il était admissible que le chien soumis au café devait maigrir moins que le chien à l'eau pure. Mais, si ce chien maigrissait plus, nous devions forcément conclure que l'accélération imprimée par cette boisson aux désassimilations azotées, constituaient le phénomène prédominant de l'action physiologique.

Nous avons fait, à ce point de vue, six expériences comparatives, deux avec l'eau simple, quatre avec le café; et toutes ayant donné le même résultat, nous citons seulement trois d'entre elles.

Du 22 avril au 23 mai. **Chien vigoureux, privé de nourriture, auquel on permet de boire de l'eau à volonté après les pesages journaliers faits à une heure du soir.**

DATE.	POIDS.	DATE.	POIDS.	DATE.	POIDS.	DATE.	POIDS.
22	7 k. 700 g.	30	6 k. 700 g.	8	6 k. 0 g.	16	5 k. 350 g.
23	7 » 650 »	1	6 » 650 »	9	5 » 950 »	17	5 » 175 »
24	7 » 600 »	2	6 » 550 »	10	5 » 800 »	18	5 » 100 »
25	7 » 150 »	3	6 » 500 »	11	5 » 700 »	19	5 » 50 »
26	7 » 50 »	4	6 » 450 »	12	5 » 650 »	20	5 » »
27	6 » 850 »	5	6 » 300 »	13	5 » 600 »	21	4 » 725 »
28	6 » 800 »	6	6 » 125 »	14	5 » 500 »	22	4 » 600 »
29	6 » 775 »	7	6 » 50 »	15	5 » 400 »	23	4 » 355 »
							Mort.

L'animal bien isolé, a donc résisté 31 jours à l'inanition, chiffre plus grand que celui d'un second chien mort dans les mêmes conditions extérieures après 24 jours. Il a perdu 3^{ks},500 grammes de poids, ou 108 grammes par jour, 478 grammes par kilogrammes, 15 grammes par jour et par kilogrammes.

Voici maintenant une deuxième expérience pendant laquelle un chien également privé d'aliments solides a reçu chaque jour, à 1 heure et à 3 heures, 80 grammes d'infusion de café.

DATE.	POIDS.	DATE.	POIDS.	DATE.	POIDS.	DATE.	POIDS.
21	8 k.	27	6 k. 900 g.	2	6 k.	8	5 k. 300 g.
22	7 » 800 »	28	6 » 650 »	3	5 » 900 »	9	5 » 200 »
23	7 » 600 »	29	6 » 500 »	4	5 » 800 »	10	4 » 900 »
24	7 » 350 »	30	6 » 250 »	5	5 » 750 »	11	4 » 900 »
25	7 » 100 »	31	6 » 100 »	6	5 » 700 »		Mort..
26	7 » 060 »	1	6 » 060 »	7	5 » 650 »		

Ce chien est mort en 21 jours, il a perdu 3$_{ks}$,100 grammes de son poids total, ou 147 grammes par jour, 387 grammes par kilogrammes, 18 grammes par kilogrammes et par jour.

18 grammes au lieu de 15; ce dernier chiffre rapporté à la rapidité de la mort indique que l'inanition et la désassimilation des tissus a été plus facile sur le chien soumis au café. Voici une dernière expérience encore plus probante, sur un chien très analogue qui a reçu chaque jour 150 grammes de café, à 2 heures et à 3 heures.

TABLEAU.

Date.	Poids.	Date.	Poids.	Date.	Poids.	Date.	Poids.
7 juillet	7 k. 950 g.	11	6 k. 650 g.	15	6 k. 250 g.	19	5 kil. Mort.
8 »	7 » 300 »	12	6 » 550 »	16	5 » 700 »		
9 »	7 » 100 »	13	6 » 450 »	17	5 » 600 »		
10 »	6 » 975 »	14	6 » 300 »	18	5 » 550 »		

Cet animal, mort après 13 jours, a donc perdu 2^{k},950 de son poids, ou 166 grammes par jour, 28 grammes par jour et par kilogramme, presque le double des chiens à l'inanition simple.

Nous pourrions citer une autre expérience d'inanition avec café ou la perte par jour et par kilogramme s'est élevée à un chiffre encore plus considérable, 33 grammes. Mais nous croyons inutile d'insister davantage, le café augmente au lieu de diminuer les pertes de poids produites par l'inanition, et tandis qu'il permet, si la nourriture est abondante et riche, de manger et de consommer davantage, il entraîne une dénutrition et une mort plus rapide si cette augmentation des ingesta ne vient pas compléter l'accélération des phénomènes des destructions azotées.

L'action primitive du café donné à dose modérée est ainsi ramenée à un phénomène principal que l'on retrouve dans toutes les conditions expérimentales : la désassimilation et l'usure plus rapide des substances azotées, indiquée évidemment par l'excès de sucre et d'urée.

Cette réduction au fait, sans théorie intermédiaire, ne nous permet pas de fournir de formules simples à la portée de tous comme l'étaient les mots d'*aliments d'épargne* ou dynamogéniques.

Nous n'irons cependant pas plus loin, et nous nous bornerons à soulever d'autres questions qui ne seront peut-être pas de longtemps résolues. Ainsi cette influence du café sur l'activité de la nutrition azotée est-elle directe et générale : la

boisson absorbée en nature ou autrement, une fois passée dans le sang modifie-t-elle tous les éléments vivants qu'elle imbibe; ou au contraire l'action générale du café est-elle la conséquence indirecte d'une action locale qui porterait par exemple sur les appareils régulateurs de la nutrition, les centres nerveux ?

Les recherches ingénieuses mais en bien des points incomplètes de Cl. Bernard, les expériences si curieuses de Brown-Séquard sur l'inhibition des échanges ou leur dynamogénie montrent que cette dernière hypothèse doit être au moins discutée, et nous pourrions citer d'autres faits qui prouvent son importance et presque sa probabilité.

M. Couty a repris actuellement, avec notre collaboration et celle de M. Niobey, les célèbres constatations de M. Cl. Bernard sur la piqûre du bulbe; dans ces expériences comme dans les expériences d'action du café, nous constatons la diminution des gaz du sang, l'augmentation ordinaire du sucre, et dans quelques cas, mais non dans tous, l'augmentation de l'urée.

Cette analogie des effets d'une lésion bulbaire avec les effets du café est très importante; mais elle ne nous parait pas constituer une preuve suffisante que le café agit sur la nutrition par l'intermédiaire des centres nerveux, divers phénomènes intermédiaires étant encore possibles.

Nous allons voir du reste combien sont complexes, après l'usage du café, les troubles des fonctions qui dépendent plus ou moins des centres nerveux, et nous insisterons sur les deux fonctions considérées comme les mieux réglées de circulation et de température.

La circulation devient sûrement plus active après des doses moyennes de café, comme l'ont constaté Mantegazza, Moreno, Marvaud, par des moyens plus ou moins précis.

Nos expériences faites avec le kymographe de Marey ne laissent sur ce point aucun doute; le pouls s'accélère, la tension s'élève de 1 à 3^{cc} pour des doses moyennes de café; mais il suffit de répéter plusieurs fois par l'estomac une dose moyenne, ou d'injecter directement dans le sang une dose massive pour obtenir un phénomène inverse, diminution très

marquée de la tension, lenteur plus grande de la circulation, quoique tous les autres phénomènes puissent rester semblables.

Voici, par exemple, les tracés fournis par un chien qui a reçu dans l'estomac 100 grammes d'infusion. A état normal T=16 à 17^{cc}. B 1/4 d'heure après, T=20^{cc}. C 1/2 heure après, T=19^{cc}. D 1 heure après, T=18^{cc}. E 1^h 1/2 après et 2 heures après, T=17^{cc}.

Voici, au contraire, les résultats de l'examen d'un autre animal qui a reçu chaque jour 200 grammes d'infusion de café, en trois fois à 1 heure, 2 heures et 3 heures du soir. La tension à 15, en A, est tombée à 10, en B, après 6 jours d'usage de cette dose.

L'abaissement de la tension, dans ce cas, paraît avoir été lent; mais nous l'avons dit, il peut être rapide et presque immédiat quand on injecte directement le café dans le sang; par suite ces deux effets, abaissement ou augmentation de la tension, nous ont paru également possibles sans que nous puissions préciser les doses ou les conditions auxquels ils correspondent.

L'examen de la température va nous présenter des conclusions analogues.

Le café, à dose modérée, augmente d'ordinaire la température centrale; mais, comme l'a indiqué Marvaud, il peut aussi abaisser cette température. Cet abaissement est possible avec des doses moyennes; il est ordinaire avec une dose forte prolongée plusieurs jours; même dans ces dernières conditions il n'est pas constant, et plusieurs des chiens que nous avons soumis à des doses massives assez fortes ont eu la température augmentée.

Ainsi donc, malgré les nombreuses expériences faites dans des conditions comparables, il nous est impossible d'indiquer aucune relation fixe entre la dose de café et la forme, la nature, le degré des symptômes fonctionnels circulatoires ou caloriques.

Dans nos expériences, un chien avait de l'abaissement de tension et un abaissement léger de température pour les mêmes doses qui coïncidaient, chez un autre, avec une aug-

mentation de la température, et, comme le prouvent les tableaux 1 et 2, les variations de chaleur du rectum, même pour une dose moyenne prolongée, ne paraissent présenter aucune fixité.

On pourrait expliquer ce défaut de relation constante des troubles fonctionnels apparents par ce fait que nous employions des doses un peu élevées capables de produire quelquefois des effets toxiques; et on renouvellerait ainsi, à propos du café, une vieille hypothèse souvent utilisée pour les alcools notamment, petites doses alimentaires, hautes doses toxiques; la toxicité était du reste synonyme dans ces cas, du mot encore plus vague : nocivité.

Nous avons donc donné à des chiens nourris de viande une dose journalière excessive de 200 à 300 grammes d'infusion concentrée.

Nous avons obtenu rapidement une diarrhée abondante, de l'abattement de l'animal suivi plus tard de somnolence et de torpeur; et les animaux mangeant très peu sont morts vite, après 4 à 7 jours, en diminuant de poids et présentant une sorte de maladie assez mal définie. Mais, dans ces cas, comme dans les autres, la température du rectum prise aux mêmes heures a été tantôt augmentée, tantôt diminuée; la pupille d'ordinaire dilatée nous a paru d'autres fois petite ou moyenne. Enfin, en dehors de l'affaiblissement, symptôme constant de tous les troubles graves, toxiques ou morbides, nous n'avons trouvé aucun symptôme prédominant qui puisse expliquer la mort, et les lésions constatées à l'autopsie, congestion ou hémorragie des poumons, congestion du foie ou plaques de dégénérescence quasi graisseuse avec anémie ont été aussi fort variables.

Tous ces faits sont obscurs, nous les donnons comme nous les avons vus, sans chercher à leur fournir une explication théorique absolument inutile. Il suffit de les indiquer pour constater que l'étude des substances comme le café ne peut se réduire à des rapports simples et constants. Sous peine de confondre le déterminisme physiologique avec le déterminisme physique, comme on y est souvent enclin, il faut voir plus loin que les conditions de dose, de poids, d'alimentation

dont l'expérimentateur est plus ou moins maître ; il faut chercher dans l'animal lui-même, dans son individualité et dans les facteurs si inconnus que ce mot résume, les raisons des différences que fournit l'observation directe.

Attendons que la physiologie plus avancée ait étudié ces variations individuelles pour pouvoir pénétrer plus avant dans le mécanisme de l'action du café et des diverses substances appelées aliments, et pour le moment bornons-nous à quelques constatations de fait ou conclusions qui sont du reste largement suffisantes et en tous points favorables à la vulgarisation de cette boisson.

CONCLUSIONS.

Le café imprime à l'organisme des modifications profondes manifestées par la variation inverse des deux ordres de phénomènes chimiques nutritifs.

Le café diminue les gaz du sang et il diminue aussi la consommation des aliments hydrocarbonés féculents ou graisseux.

Le café augmente la formation de sucre et d'urée, et en accélérant les processus de désassimilation, il rend possible secondairement la plus grande consommation d'aliments mixtes et surtout azotés, dont la viande est le type.

En permettant à l'organisme de consommer et d'user davantage, en assurant sa réparation parfaite, le café facilite le plus grand travail, et il doit être conseillé à tous ceux dont la vie est active et utile.

IV

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES SUR LA MALADIE DE BRIGHT,

Par le Dr **MARIANO SEMMOLA**,

Professeur à l'Université de Naples, médecin en chef des hôpitaux, etc., etc.

MÉMOIRE PRÉSENTÉ A L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DE PARIS
DANS LA SÉANCE DU 5 JUIN 1883.

DEUXIÈME PARTIE.

Mes premières recherches datent de 1850, lorsque je venais à peine d'achever mes études médicales, et que dans mes exercices de clinique à l'hôpital mon attention s'était fixée de préférence sur le fait de l'albuminurie brightique. A cette époque, ce sujet était fort peu étudié et fort peu connu ; on n'avait pas des connaissances assez étendues sur le fait de l'albuminurie en général, et l'on n'avait pas encore observé qu'elle fût un phénomène si fréquent, pouvant même être observé à l'état physiologique. Ce sujet me passionna beaucoup, et l'idée toute naturelle me vint d'étudier expérimentalement le rapport entre la qualité de l'alimentation et la quantité d'albumine émise avec les urines pendant les vingt-quatre heures. Mes recherches furent exposées dans trois mémoires successifs à l'Académie royale de médecine de Naples (voir le *Compte rendu de l'Académie médico-chirurgicale de Naples,*

janvier, février et mars 1850), et les conclusions de mes expériences furent les suivantes :

1° La quantité d'albumine émise avec les urines (dans la maladie de Bright) dans les vingt-quatre heures, est dans un rapport constant avec la qualité de l'alimentation. Toutes choses égales d'ailleurs, sous l'influence du régime exclusif de viande, la quantité d'albumine devient quatre fois plus forte que celle qui est émise sous l'influence d'un régime presque complètement non azoté (pommes de terre et lard);

2° La quantité de l'albumine émise sous l'influence du régime de viande est plus abondante dans les heures qui succèdent au repas, c'est-à-dire pendant la digestion.

Je ne puis pas vous cacher, Messieurs, la satisfaction que j'éprouve en rapportant les résultats obtenus par des recherches entreprises il y a trente-trois ans, c'est-à-dire à une époque où personne ne songeait à de pareils études, d'autant plus que les résultats de mes expériences furent pleinement confirmés par tous les observateurs qui, plus tard, eurent la même idée, peut-être sans connaître mes travaux, et plus particulièrement par Gubler, Parkes et Lépine.

Je dois être bien reconnaissant à mon savant ami et confrère le professeur Jaccoud, qui eût la bienveillance de revendiquer pour moi la priorité de ces résultats, en les mentionnant dans son classique *Traité de pathologie* de 1873, alors que mes travaux étaient peut-être restés inconnus en France pendant vingt-trois ans; sort regrettable qui, je l'espère, ne se produira plus pour les travaux scientifiques italiens, l'Italie ayant brisé les chaînes de l'esclavage, et la fraternité des peuples et des nations, au moins dans le champ de la science, étant protégée par le flambeau de la liberté.

A cette époque (1850) régnait sans discussion la doctrine des lésions rénales comme cause de la maladie de Bright; mais devant les résultats si péremptoires que j'avais obtenus sous l'influence du régime azoté ou non azoté, il me sembla bien évident qu'il devait exister un rapport entre l'albuminurie et la composition du sang, et, ne pouvant pas admettre que le processus morbide des reins changeait avec tant de facilité, dans des heures différentes et d'un jour à l'autre, même dans

les étapes avancées de la maladie, je dus forcément conclure dans mes mémoires de 1850 :

1° Que l'albuminurie peut avoir lieu sans lésion rénale, et que, dans la maladie de Bright, elle préexiste à la lésion anatomique des reins ;

2° Que l'albumine émise par les urines se trouve en rapport avec une altération dans la constitution du sang (hypéralbuminose), devant consister dans ce fait qu'une certaine quantité d'albuminoïdes, ne pouvant pas être brûlés et transformés en urée, eau et acide carbonique, doivent s'éliminer par la voie des reins, comme matière inutile à l'organisme.

C'est le résumé de mes recherches expérimentales de 1850, c'est-à-dire depuis trente-trois ans.

Je dois avouer, Messieurs, que pour l'époque où ces conclusions furent formulées, je puis avec bonheur en accepter la paternité, parce qu'après un tiers de siècle, pendant lequel je suis resté seul dans la lutte engagée sous toutes les formes de la part de l'organicisme, qui voulait s'imposer à tout prix comme un évangile, je constate que depuis plusieurs années, ma doctrine sur l'origine hématogène de la maladie de Bright (considérée en conséquence comme maladie générale) a gagné beaucoup de terrain, surtout dans la conviction des pathologistes, qui repoussent les idées préconçues et systématiques, c'est-à-dire de ceux qui sont en même temps des savants et de vrais cliniciens. Aussi, je ne crois pas qu'il soit hasardé de prévoir que par les progrès successifs des recherches expérimentales, c'est la doctrine hématogène, dont je poursuis sans relâche l'idée depuis trente-trois ans, qui finira par triompher, et pourra elle seule donner la clef du grand problème de la maladie de Bright.

En conséquence, ce que je tiens beaucoup à constater pour le moment, c'est que j'ai été le premier à formuler et à développer cette doctrine hématogène qui, auparavant, n'était qu'une idée vague, comme l'a fort bien dit une gloire vivante de la médecine française, que je suis heureux de remercier ici publiquement, parce qu'il a encouragé mes études par l'autorité de son nom[1].

[1] CHARCOT, *Des conditions pathogéniques de l'albuminurie*. Paris, 1880.



Ceux qui ont écrit avant moi, il y a presque un demi-siècle, que l'albuminurie de Bright provenait du sang, n'ont émis au fait qu'une hypothèse sans aucune signification scientifique et sans la moindre démonstration expérimentale. Bright lui-même, Graves et d'autres pathologistes, eurent un moment l'idée d'une maladie du sang (du reste à cette époque, les maladies du sang s'inventaient facilement), mais ils abandonnèrent cette doctrine, et, en fait, quand j'ai entrepris mes premières recherches en 1850, c'était la localisation rénale qui régnait sans discussion, comme cause exclusive de l'albuminurie brightique, et personne, que je sache, n'osa plus tard soutenir l'idée que la maladie de Bright n'était pas causée par une lésion rénale primitive, parce que sur cette lésion se concentrèrent toutes les recherches, et avec les progrès étonnants de l'histologie pathologique, on se flatta de pouvoir assurer son triomphe systématique, qui a dominé pendant longtemps tous les esprits, et qui en domine encore un grand nombre sans partage. Je dirais même que pendant bien des années on a été presque honteux de mettre en doute seulement cette doctrine anatomique à tout prix, parce que l'on risquait d'être considéré comme un rétrograde dans la science. Pour moi, au contraire, la doctrine que j'ai commencé à développer en 1850, n'était ni une simple affirmation, ni une hypothèse gratuite. J'en avais puisé la conviction, comme je l'ai dit plus haut, dans l'influence très remarquable que le régime exerce sur la quantité d'albumine émise avec les urines dans la maladie de Bright. Il m'était donc impossible de renier un fait bien démontré qui plaidait contre la doctrine anatomique, et je poursuivis cette idée sans relâche en supportant des attaques de toutes sortes, et sans jamais me laisser détourner par les progrès envahissants de l'histologie pathologique des reins, qui, tout en ayant rendu de grands services à la pathologie brightique, ne pouvait avoir, selon moi, qu'un intérêt secondaire dans sa pathogénie.

Tandis que je poursuivais mes études, sous ce point de vue, restant tout à fait seul dans cette conviction, je fus encouragé par les paroles d'un savant médecin français, le professeur Jaccoud, lequel, en 1860, c'est-à-dire dix ans après la publi-

cation de mes premières recherches (et je crois sans les connaître), exprimait une conviction qui, à peu près, se rencontrait avec mes idées en écrivant : « L'albuminurie reconnait « pour cause une déviation du type normal des mouvements « nutritifs; cette déviation consiste en une perturbation pas- « sagère ou durable dans les phénomènes d'assimilation et de « désassimilation des matières albuminoïdes. »

J'ai dit à peu près, parce que réellement ma doctrine hématogène se rapportait seulement à la maladie de Bright et non pas à toutes les albuminuries, cette généralisation étant prématurée et même erronée, comme du reste le professeur Jaccoud l'a reconnu lui-même plus tard. Le but que j'avais toujours poursuivi depuis mes premières recherches en 1850 se rapportait seulement à l'albuminurie brightique. Je me proposais de démontrer par la voie de l'expérience l'altération des albuminoïdes du sang qui, selon moi, était la cause du trouble profond dans l'assimilation, et qui, en conséquence, devait produire l'élimination nécessaire de l'albumine par la voie des reins, comme substance étrangère à l'organisme.

Au commencement de mes travaux, je crus pouvoir réaliser cette démonstration en étudiant les différents degrés de coagulabilité de l'albumine, la solubilité du précipité, et enfin les différentes réactions, ou, si l'on veut bien, les caractères chimiques de l'albumine rendue par les urines dans la maladie de Bright proprement dite, vis-à-vis de l'albumine éliminée dans les autres albuminuries.

Après de longues et patientes recherches, après une foule d'espoirs et de déceptions, j'eus l'honneur de communiquer les premiers résultats de mes études à cette Académie de médecine en 1861. (Voir *Bulletin de l'Académie* et *Gazette des hôpitaux*, 29 août 1861.)

J'ai été le premier à formuler les conclusions suivantes :

« 1° L'albumine des différentes albuminuries n'est pas la même, quant à son degré de coagulation, et quand à l'action des acides, du sulfate de magnésie et d'autres sels.

2° L'albumine dans les albuminuries symptomatiques se rapproche de l'albumine dite caséiforme, tandis que celle de l'albuminurie de Bright rappelle les propriétés de l'albumine



du blanc d'œuf. De sorte que je me crois autori sé àconclure que l'examen à lui seul de la qualité d'albumine précipitée par une urine pouvait être considéré comme base d'un diagnostic différentiel entre les albuminuries symptomatiques et l'albuminurie idiopathique, c'est-à-dire la maladie de Bright.

3° Que l'altération du sang dans l'albuminurie de Bright consistait dans la présence d'une albumine non assimilable, d'une albumine brute, non vitale, impropre par sa constitution moléculaire à l'entretien et à la réparation des tissus, et devant en conséquence être éliminée et chassée hors de l'organisme comme une substance étrangère. »

En même temps, mes recherches m'avaient conduit à caractériser l'albuminurie de la maladie de Bright comme une albuminurie qui, considérée seulement en elle-même comme symptôme, a des caractères tout à fait propres, qui ne peut nullement se rapprocher ou se confondre avec toutes les autres albuminuries, qui résume dans sa manière d'être sa nature tout à fait spéciale et qui révèle déjà dans sa forme une entité morbide. Je contrôlai ces conclusions en démontrant que l'influence du régime n'est pas la même sur les différentes albuminuries, et que, tandis que d'un côté l'albuminurie brightique s'en ressent aussi profondément que je l'avais démontré dès 1850, elle est très légère et même insignifiante dans les albuminuries symptomatiques.

Enfin, par des recherches ultérieures (Académie de médecine, 1867), je fus le premier à mettre en évidence qu'il existait un rapport constant entre les réactions des albuminoïdes du sang et des albuminoïdes de l'urine chez les albuminuriques par la maladie de Bright, et je constate avec plaisir que ce rapport, de caractère chimique, fut confirmé plus tard par des expérimentateurs très habiles, et surtout par mon éminent confrère le professeur Lépine.

Le professeur Jaccoud, à qui j'avais eu l'honneur de communiquer verbalement l'ordre et le résultat de mes études, eut la bienveillance de populariser et, pour ainsi dire, de breveter mes idées avec sa grande autorité de savant clinicien, en revendiquant pour moi la priorité de plusieurs d'entre elles, en écrivant, en 1873, que « j'avais été le premier dès 1850 à

démontrer l'influence de l'alimentation sur l'élimination de l'albumine dans la maladie de Bright, et que j'avais donné le premier la théorie générale de l'albuminurie résumée dans la proposition suivante : « L'albuminurie dépend d'un vice de nutrition, qui consiste en une modification de l'albumine du sang, par défaut de respiration cutanée. Cette interprétation a pour elle une série d'expérimentations qui démontrent que la filtrabilité de l'albumine varie selon son état moléculaire artificiellement modifié par des injections d'eau, d'albumine ou de sel dans le sang; par l'injection ou l'inhalation de certaines substances qui altèrent directement les globules sanguins. C'est cette doctrine de l'altération moléculaire que professe Semmola, et il l'a vraiment faite sienne en l'appuyant sur des expériences *nouvelles* plus probantes encore, ce me semble, que toutes les autres. Voici deux de ces expériences fondamentales.

« Un homme robuste est atteint de mal de Bright aigu *a frigore;* Semmola lui retire 3 onces de sang, recueille le sérum de ce sang et en injecte 12 grammes dans la jugulaire d'un chien auquel il a préalablement pratiqué une saignée de 12 grammes. L'urine du chien devient albumineuse pendant deux heures; conséquemment, l'albumine contenue dans le sérum du malade était dans un état moléculaire qui la rendait impropre à l'assimilation. Trente-cinq jours plus tard, le malade est complètement guéri; Semmola lui fait une toute petite saignée et, avec les mêmes précautions que par le passé, injecte 12 grammes de ce sérum dans la jugulaire d'un chien; pas trace d'albuminurie chez l'animal. Donc, conclut avec raison le savant expérimentateur, l'albumine du premier sérum était, par le fait de la maladie, altérée et inassimilable; l'albumine du second sérum était devenue, par le fait de la guérison, complètement assimilable.

« Des chiens sont badigeonnés entièrement avec un enduit imperméable et deviennent albuminuriques; le sérum de ces animaux est injecté dans la jugulaire d'autres chiens, ils ne peuvent s'assimiler et deviennent temporairement albuminuriques. Or, le sérum des chiens bien portants injecté à d'autres chiens ne produit jamais l'albuminurie.



« Ces expériences font honneur, par l'ingéniosité de la conception, au célèbre professeur de Naples; pour moi, elles me paraissent irréprochables, et je ne pense pas qu'aucune preuve aussi péremptoire ait été donnée pour démontrer : 1° la réalité des modifications moléculaires de l'albumine du sang ; 2° l'influence de ces modifications sur la filtrabilité de la substance à travers les membranes rénales, et sur son passage dans l'urine (voir *Traité de pathologie interne,* par S. Jaccoud. Paris, 1873, t. II, p. 485).

Un jugement si favorable de mes idées de la part d'un médecin si hautement placé dans la science me confirma dans la même direction d'études, c'est-à-dire dans la recherche de l'altération des albuminoïdes du sang, comme point de départ de l'albuminurie brightique (doctrine hématogène) ; dans laquelle direction, je tiens beaucoup à répéter que je suis resté toujours seul défenseur de ces idées depuis 1850. Je ne me suis jamais caché les énormes difficultés qui entouraient la démonstration expérimentale ou scientifique de cette altération chimico-moléculaire des albuminoïdes du sang; mais, en médecine, il y a des faits qui, tout en attendant leur démonstration scientifique finale, peuvent être parfaitement prévus à l'aide de certaines lois inébranlables de la physiologie de la nutrition, de l'observation clinique rigoureuse et de quelques faits expérimentaux même isolés, mais péremptoirement démonstratifs. L'influence que, le premier, en 1850, j'avais démontrée de la qualité de l'alimentation sur le degré de l'albuminurie brightique était de ce nombre, et voilà pourquoi j'ai toujours persévéré dans mes convictions.

En conséquence, le but constant de mes recherches successives fut toujours :

1° De déterminer les caractères différentiels des albuminoïdes du sang dans l'albuminurie de Bright;

2° De montrer que réellement cette condition discrasique des albuminoïdes du sang était la cause première du processus rénal, comme je l'avais avancé dans le mémoire présenté à cette Académie de médecine en 1861.

Pour atteindre le premier but, je poursuivis avec la plus grande patience mes recherches, en profitant de toutes les

réactions les plus délicates des albuminoïdes, et, pendant des années, il me semblait toujours être sur le point d'arriver à des conclusions rigoureuses et ayant vraiment un caractère scientifique.

Mais, malheureusement, les résultats que j'obtenais étaient un vrai supplice de Tantale, parce que lorsque j'étais sur le point d'arriver à une bonne conclusion, voilà que la clinique me fournissait un nouveau cas qui ne trouvait pas sa juste place. De sorte que je dus conclure (voir *Congrès de Londres*, 1881) ce que j'avais déjà déclaré à plusieurs reprises (Paris, 1861 et 1867), que la méthode des réactions chimiques n'aboutissait pas et ne pouvait pas aboutir à des résultats immuables et capables de conduire à un contrôle expérimental rigoureux. Qu'il me soit permis aujourd'hui de rappeler ces conclusions (voir *Archives de physiologie normale et pathologique*, Paris, 1881).

« J'ai dû conclure et j'ai déclaré à plusieurs reprises (1861, 1867, 1875, 1879) que cette méthode n'aboutissait pas et ne pouvait aboutir à des résultats immuables et capables de conduire à un contrôle expérimental rigoureux. De ces nouvelles recherches que j'ai entreprises pour obéir aux observations que plusieurs de mes confrères me firent l'honneur de m'adresser après ma communication au Congrès international d'Amsterdam, sur la maladie de Bright, je suis autorisé à conclure de la même façon qu'autrefois, c'est-à-dire que l'albumine que l'on précipite dans une urine brightique est, sans aucun doute, différente de celle que l'on précipite dans une albuminurie cardiaque ou amyloïde, etc., etc.

« Un expérimentateur habile, qui a acquis une longue pratique des analyses de l'urine dans l'albuminurie, peut, je le crois, reconnaître la vraie maladie de Bright, seulement par l'apparence du précipité obtenu. L'albumine, dans ce cas, précipite sous une forme particulière, et j'ai indiqué cette circonstance dans une de mes communications à ce sujet (I, 1867, Paris). Mais je m'empresse d'ajouter que cette apparence spéciale ne peut pas constituer une mesure scientifique rigoureuse, comme, d'autre part, je crois aussi qu'il est très difficile et même impossible de fournir une démonstration

scientifique complète de cette différence, en se basant sur les réactions diverses des albuminoïdes, car réellement nos connaissances chimiques sur la constitution des albuminoïdes de l'économie animale sont encore très imparfaites, et ces substances albuminoïdes vivantes (que l'on me passe l'expression), par leur composition extrêmement complexe et changeante, par l'hydration et par divers sels minéraux, représentent une gradation infinie de métamorphoses qu'il est absurde de réduire à quelques types. De sorte que je crois bien prématurées toutes les conclusions que l'on a exposées trop dogmatiquement sur les caractères chimiques des différentes albumines, pour se croire autorisé à repousser l'existence initiale d'une altération particulière des albuminoïdes du sang dans la maladie de Bright. »

Il est donc facile de comprendre que dans cette confusion, ou si l'on veut bien, dans cet état rudimentaire de nos connaissances chimiques sur la constitution des albuminoïdes de l'économie animale et des changements chimico-moléculaires auxquels ils sont sujets, pour des influences minimes et quelquefois même inappréciables, il n'est pas possible de fixer des réactions propres et caractéristiques à tous ces changements chimico-moléculaires, qui sont indéfinissables, chimiquement parlant, mais qui leur donnent un rôle biologique tout à fait spécial dans les différentes fonctions de l'organisme. Tout au plus ces réactions et ces recherches peuvent avoir une valeur personnelle, pour tel ou tel autre expérimentateur, mais jamais une valeur absolue. Ainsi, par exemple, j'ai vu avec beaucoup de plaisir que mon éminent ami et confrère le professeur Bouchard a classé les précipités d'albumine en rétractiles et non rétractiles, c'est-à-dire qu'il s'est rencontré dans la même idée que j'avais exprimée dès 1861, lorsque je fis remarquer que la qualité du précipité albumineux de l'urine pouvait être considéré comme base de diagnostic différentiel des différentes albuminuries. J'accepte donc avec beaucoup de plaisir le fait de la rétractilité ou de la non-rétractilité du précipité d'albumine. La définition est vraie, mais ce qui me semble moins exact, c'est la limite de ce caractère physique, parce que le fait vrai est que cette rétractilité d'albumine dans les différentes

urines présente des nuances innombrables dans son degré et surtout vis-à-vis du temps dans lequel il se produit.

J'ai vu, dans des cas, le précipité caséiforme très abondant dans certaines urines, devenir tout de suite rétractile, tandis que, dans d'autres cas, une simple opalescence uniforme dans un premier temps devient rétractile après vingt-quatre heures. Je répète encore une fois qu'on a beau multiplier les recherches de toutes les façons, on ne parvient jamais à des résultats constants et rigoureux. De sorte que j'avoue, que dans toutes mes recherches, j'ai toujours attribué une valeur bien médiocre aux caractères différentiels physico-chimiques que j'ai observé dans les différentes albumines et j'en ai, au contraire, attribué beaucoup à la notion de leurs sources différentes (blanc d'œuf, sérum, etc.) et à leur degré de diffusibilité. Je suis convaincu que tout expérimentateur très habitué aux recherches biologiques sur la constitution chimique des albuminoïdes, doit partager cette manière de voir, et, pour se mettre à l'abri des illusions et des erreurs, doit accepter cette conclusion finale, que les matières albuminoïdes de l'économie vivante sont des substances douées de la plus grande instabilité dans leur constitution chimique et moléculaire, et qu'aussi dans l'organisme normal elles subissent des changements isomériques constants, à la suite desquels elles se transforment les unes dans les autres (soit par des différents degrés d'hydratation, soit par des séries de combinaisons avec des molécules de chlorure de sodium ou d'autres sels minéraux), selon le rôle différent que ces substances albuminoïdes doivent jouer dans la nutrition et dans la fonction propre à chaque organe, de sorte que, lorsque nous parlons des albuminoïdes du sang en physiologie et en pathologie, le langage chimique nous trompe, parce que réellement il me semble certain que les différentes albumines et les albuminoïdes vivant dans le règne animal ne sont ni deux, ni trois, ni dix seulement, mais qu'elles constituent une série ou des séries sans nombre de gradations différentes, lesquelles correspondent aux phases successives de leur évolution biologique, depuis l'albumine du blanc d'œuf jusqu'aux différentes molécules albuminoïdes

assimilées dans les éléments histologiques des différents tissus.

Les anneaux de cette chaîne peuvent être surpris par ici ou par là, et alors ils présentent aux chimistes des nuances spéciales de réactions dans leur degré de coagulabilité, de solubilité, de déviation polarimétrique, etc., etc.; mais ces caractères physico-chimiques ne peuvent pas constituer de vraies espèces d'albumines fixes et constantes, parce qu'il arrive que dans le même individu, principalement à l'état pathologique, il est impossible de retrouver le lendemain les mêmes réactions, parfaitement identiques à celles de la veille; ce qui prouve qu'il est très difficile de surprendre le même anneau de la chaîne d'évolution. Il arrive à l'expérimentateur de tomber sur un anneau qui précède ou qui suit celui de la veille dans cette chaîne d'évolution, et alors la conclusion qu'il veut tirer de ces recherches chimiques est illusoire et erronée. Enfin, je le répète, toutes ces difficultés ne proviennent que de deux causes : 1° la grande imperfection de nos connaissances sur la véritable constitution des albuminoïdes en général ; 2° l'impossibilité dans laquelle nous sommes de pouvoir isoler et définir les différents types de substances albuminoïdes en rapport des différents tissus vivants et des différents territoires des liquides circulants.

Peut-être l'on trouvera trop longues ces considérations de chimie, et certains anatomistes les trouveront même déplacées dans un mémoire de pathologie et de clinique. Mais j'ai cru et je crois qu'elles sont indispensables avant de se livrer aux recherches sur la pathologie albuminurique pour se former une idée exacte du terrain sur lequel on doit marcher, et pour bien préciser ce que l'on sait et ce que l'on ne sait pas. Autrement on supprime complètement le côté chimique de la question qui, réellement, prime le côté morphologique, et l'on ne bâtit ainsi qu'une médecine mécanique, c'est-à-dire basée systématiquement sur les altérations histologiques et cela, que l'on me pardonne, au détriment de la bonne clinique. (Voir mon livre : *Médecine vieille et méde-*

cine nouvelle, traduction française par le Dr Girerd. Paris, Baillière, 1881.)[1]

C'est précisément à la suite de toutes ces considérations expérimentales que je me livrai, comme j'eus l'honneur de l'exposer au congrès de Londres, à l'étude des différences biologiques des albuminoïdes dans la maladie de Bright, non pas avec des réactions chimiques ou avec des caractères physiques grossiers, mais par leur degré de diffusibilité, qui constitue sans doute une des conditions chimico-moléculaires des plus importantes et des plus caractéristiques dans leur aptitude plus ou moins complète à fonctionner dans le mécanisme ascendant de la nutrition.

Au lieu d'étudier la diffusibilité de l'albumine émise par l'urine, comme l'ont déjà fait d'autres expérimentateurs, j'entrepris l'étude de la diffusibilité du sérum de sang lui-même dans les différents malades d'albuminurie. Les conclusions de mon mémoire furent :

1° Que les albuminoïdes du sang dans l'albuminurie brightique sont plus ou moins complètement diffusibles selon le degré plus ou moins avancé de la maladie, et la quantité plus ou moins grande d'albumine rendue par les urines;

2° Que dans le sérum normal ou appartenant à des malades d'albuminurie non brightique (maladies de cœur, etc.), les albuminoïdes sont diffusibles à un degré très léger, et que cette proportion minime de diffusibilité ne se trouve dans aucun rapport avec la grande quantité d'albumine émise par les urines.

Je n'ai pas besoin de faire ressortir la grande importance de ces conclusions expérimentales, d'après lesquelles on est forcé d'admettre que dans la maladie de Bright, il existe réellement une altération chimico-moléculaire des albuminoïdes du sang, et, quoique indéfinissable, chimiquement parlant,

[1] Après une série d'innombrables recherches, mon préparateur le docteur Gauthier est parvenu à préparer un liquide cupro-sodique qui réussit très sûrement à différencier l'albumine du blanc d'œuf de la sérine. Ce liquide m'a été vraiment précieux dans toutes mes dernière recherches et l'on en trouvera une description complète dans la quatrième partie de ce mémoire, c'est-à-dire dans la partie chimico-biologique.



elle est cependant nettement démontrée par le degré de leur diffusibilité pathologique. En continuant dans cette direction d'études depuis deux ans, non seulement j'ai contrôlé la vérité de ce principe dans de nombreux cas cliniques de toutes les espèces d'albuminurie, mais je suis parvenu aussi à des résultats d'une plus grande importance, parce qu'ils démontrent péremptoirement qu'il existe un rapport constant entre les différentes albuminuries et leurs conditions pathogéniques. Voilà les conclusions des nouvelles recherches que j'ai l'honneur de vous présenter :

1° Chez les individus bien portants qui présentent des albuminuries transitoires, le sérum du sang contient toujours une quantité d'albuminoïdes diffusibles en proportion supérieure à celles qui existent dans le sang des individus non albuminuriques, et cette quantité est toujours proportionnée à la quantité d'albumine qui s'élimine par les urines;

2° Dans toutes les albuminuries qui ont lieu dans le cours quelques maladies discrasiques, le sérum du sang contient toujours une certaine quantité de principes albuminoïdes qui diffusent en proportion supérieure à celle qui se trouve dans l'état normal;

3° Dans les albuminuries d'origine mécanique, c'est-à-dire, qui sont dues à un changement de pression dans la circulation rénale, les albuminoïdes du sérum du sang présentent la légère diffusibilité qui se rencontre aussi dans le sang normal;

4° Le sérum du sang chez des sujets atteints d'albuminurie scarlatineuse (j'entends parler de l'albuminurie qui arrive dans la convalescence de la scarlatine, et non pas de celle qui se montre pendant le cours de la maladie) contient une grande quantité d'albuminoïdes diffusibles.

Parmi les nombreux cas que j'ai étudiés pour démontrer ce rapport constant entre l'albuminurie et la proportion des albuminoïdes du sang, il ne me semble pas sans intérêt d'en rapporter deux qui sont vraiment classiques :

1° La nommée L. L., demoiselle de Sainte-Agathe des Gotti, âgée de vingt-cinq ans, constitution robuste, tempérament bilieux, ayant toujours été bien portante, sous l'influence prolongée du froid et de l'humidité, était depuis plusieurs mois

atteinte de la maladie de Bright. Lorsqu'elle vint me consulter la première fois, il y a vingt mois, vers la fin du mois de septembre 1881 : anasarque considérable, albumine, quinze grammes par litre d'urine, cylindres granulo-graisseux et quelques cylindres hyalins, etc., etc. Lorsqu'elle se mit sous ma direction, je n'eus pas le courage de pratiquer une saignée pour examiner la qualité du sérum du sang, et je fis commencer aussitôt mon traitement de la maladie de Bright, c'est-à-dire, régime de lait rigoureux, jusqu'à deux litres et demi par jour, iodure-chlorure et phosphate de soude, à hautes doses, hydrosudothérathie bien dirigée, inhalations d'oxygène méthodiques, etc. L'amélioration progressive ne se fit pas longuement attendre, et, après un traitement de six mois, la malade était complètement guérie. L'albumine avait complètement disparu de l'urine, l'urée était montée à 18^{gr} par mille, elle en rendait vingt-cinq grammes dans les vingt-quatre heures; pas de cylindres d'aucune sorte, etc. Enfin cette malade, auparavant pâle et bouffie, avait l'aspect florissant. Je lui fis pratiquer une petite saignée de deux cents grammes; je recueillis le sérum après vingt-quatre heures, et je constatai l'existence de quatre grammes pour mille de sérum d'albuminoïdes qui diffusaient.

Le père de la malade voulut faire reconduire sa fille dans son pays natal, malgré mon conseil, parce que je savais qu'il habitait au fond d'une vallée humide et froide, etc. ; et qu'en conséquence, j'avais raison de craindre une facile rechute.

Mais, je dus céder, et l'on convint, afin de pouvoir conjurer le danger de la rechute, que l'on ferait de temps en temps une analyse des urines.

Le père lui-même m'aurait apporté, par le premier train du matin, un flacon d'urine. Les choses marchèrent très bien pendant toute la saison de l'été; mais, vers la fin d'octobre 1882, les urines devinrent albumineuses, avec douze grammes par mille.

Je fis revenir de suite à Naples la jeune fille, en déclarant à son père qu'il y avait une rechute de la maladie à la suite des mêmes causes qui avaient agi la première fois, ayant évi-

demment négligé de suivre les précautions que j'avais recommandées.

Cependant l'état de la malade était encore assez satisfaisant, il n'y avait pas d'infiltrations séreuses considérables, les forces étaient encore assez bien conservées, et seulement une légère bouffissure du visage trahissait, le matin en se levant, les dangers d'une gravité nouvelle.

Cette fois, je n'avais pas de raison pour craindre une petite saignée de cent vingt grammes, et je la fis pratiquer de suite.

L'analyse du sérum prouva qu'il y avait seize pour mille de sérum d'albuminoïdes qui diffusaient facilement.

On recommença de suite le premier traitement, et, après trois mois et demi, l'albumine avait complètement disparu, et la malade, rétablie comme auparavant, continua de rester à Naples jusqu'au mois de mai. A cette époque, je fis répéter l'analyse du sérum, et je m'assurai ainsi que la proportion d'albuminoïdes diffusibles était de quatre et demi pour mille parties de sérum.

Je n'ai pas besoin, Messieurs, d'insister sur la grande importance de cette observation.

2° L'autre cas clinique, dont la haute valeur sera rappelée plus tard, quand je vous parlerai de l'influence des fonctions cutanées sur l'albuminurie, présente cependant encore ici un grand intérêt, pour prouver combien se trompent ceux qui, dans l'histoire d'une maladie, cherchent toujours l'organe, anatomiquement malade, comme point de départ, en oubliant qu'une horloge peut s'arrêter dans sa marche, uniquement parce que son balancier s'arrête, et sans qu'aucun ressort et aucun de ses rouages soient brisés.

La nommée A. A., âgée de cinquante ans, constitution robuste, tempérament sanguin, mère de dix enfants tous vivants et bien portants, a toujours joui d'une bonne santé jusqu'à l'âge de quarante-neuf ans; seulement elle a montré dans les dernières années une tendance à l'obésité, surtout à cause de sa vie sédentaire.

Depuis un an, après des alternatives de ménopauses et de ménorragies, l'activité de l'appareil sexuel a complètement cessé. Depuis cette époque, Mme X... a commencé à souffrir,

vers la fin de l'automne, de rougeurs sur la peau et de psoriasis eczémateux aux jambes, aux cuisses, au dos et au cou. En peu de temps, Mme X... se trouva martyrisée par une souffrance des plus pénibles et repoussantes, parce que sa maladie cutanée était accompagnée par une hypersécrétion fétide. Les médecins qu'elle avait consultés avant moi, ayant observé de la gravelle rouge au fond de l'urine, avaient réclamé qu'on fit une analyse rigoureuse des urines, pour évaluer au juste la proportion des urates. Cette analyse n'avait fourni aucun résultat remarquable, si l'on excepte la présence de trente grammes pour mille de glucose, et, à la suite de cette présence du glucose, il y eut un médecin, le professeur Cantani qui avait tout de suite conclu qu'il s'agissait de diabète sucré.

Ce médecin, qui trouve toujours et si facilement des diabétiques à tel point que, l'an dernier, il a publié en avoir guéri jusqu'ici plus de six cents, ce médecin avait tout de suite condamné cette pauvre malade à son traitement habituel : *diète carnée rigoureuse et acide lactique.*

Cette pauvre malade commença la diète carnée, et une médication topique astringente pour la maladie de la peau, qui, après deux mois, était complètement guérie.

Mais malgré cette guérison de la maladie de la peau, la malade ne se sentait pas bien, et par conséquent n'était pas guérie, et, à part le dégoût de la diète carnée, devenu insuportable, elle éprouvait un sentiment croissant de malaise et de fatigue générale, avec manque d'appétit et dyspepsie gastrique.

Ne voulant plus se soumettre au traitement du prétendu diabète, elle vint me consulter en février 1880. Je fis refaire l'analyse des urines, et je constatai qu'il n'y avait plus de glucose, mais une quantité considérable d'albumine, 12 grammes pour mille avec 14 grammes d'urée.

Mon diagnostic fut complètement différent de celui de mes confrères, et tandis que très probablement, le médecin qui avait admis le diabète, en voyant l'albuminurie succéder à la glucosurie, n'aurait pas hésité à émettre le diagnostic de maladie de Bright succédant au diabète ou le compliquant, je crus sans aucun doute que toute la scène clinique ne

devait être considérée ni comme diabète, ni comme maladie de Bright et qu'elle devait être le résultat d'un profond ralentissement dans l'activité des combustions organiques qui avait eu lieu à la suite de l'âge critique et que ce ralentissement dans l'activité de la nutrition expliquait le psoriasis, la gravelle urique, la glucosurie et enfin l'albuminurie qui s'était substituée à la glucosurie par suite de la qualité de l'alimentation. La diète carnée n'avait donc fait que substituer à l'ancien combustible non azoté (amidon, etc.) un nouveau combustible azoté à un fourneau auquel manquait déjà un tirage proportionné.

J'ai dit que c'était un fourneau dont le tirage faisait défaut, parce que je considère que la peau est réellement une surface respiratoire, complémentaire, c'est vrai, mais indispensable pour les travaux de dédoublement et d'oxydation qui ont lieu dans l'organisme et surtout pour la marche ascendante des principes albuminoïdes venus de l'alimentation. De sorte que, dès que ces fonctions de la peau sont supprimées ou affaiblies, on peut bien dire que l'organisme constitue un fourneau dont le tirage fait défaut.

Je m'occuperai plus tard dans la dernière partie de ce mémoire, de démontrer que dans la pathologie et dans la clinique l'on a très souvent bien tort de ne pas attribuer à ces fonctions le grand rôle pathogénique qu'elles jouent dans les maladies.

Pour le moment je me borne à remarquer qu'il y a certaines dermatoses chroniques, (le psoriasis, l'eczéma, etc.), qui dans plusieurs cas constituent réellement de vraies fonctions pathologiques destinées à compenser la faiblesse des fonctions cutanées chez certains individus, lesquels, soit primitivement, soit par des causes perturbatrices accidentelles ne fonctionnent pas avec leur peau dans la mesure suffisante pour conserver le degré normal des activités respiratoires intimes qui sont nécessaires au maintien de la vie normale de chaque individu.

J'ai étudié cette conception physio-pathologique très simple,

et je crois tout à fait nouvelle, il y a plusieurs années et je renvoie le lecteur à ce travail [1].

Pour le moment, qu'il me soit permis de rappeler que cette conception ouvre une nouvelle voie à la pathologie et à la thérapeutique vraiment rationnelle des maladies cutanées, tandis que la doctrine qui juge les dermatoses comme étant presque toujours des maladies locales, et l'abus qu'on a fait en conséquence des médications topiques n'atteint pas d'autres résultats dans plusieurs cas que celui d'empirer le sort des malades. Au fait, voyons ce qui s'était passé chez notre seconde malade. Avant tout, comme je l'ai déjà dit, elle n'était pas du tout diabétique dans le vrai sens du mot. Sa glucosurie, n'était pas autre chose que le résultat d'un trouble nutritif général, relié aux conditions spéciales de l'âge critique, aux entraves de la circulation veineuse abdominale et principalement hépatique et enfin aux conséquences dyspeptiques qui affligent constamment les malades qui se trouvent dans des conditions de vie sédentaire, comme celle de la nommée N. N.

La diète carnée, avec la suppression des féculents, avait été un très mauvais conseil, parce que réellement, elle ne pouvait faire autre chose que supprimer la glucosurie, pour y substituer l'albuminurie, laquelle devait être d'autant plus considérable et nécessaire que l'on avait par la médication astringente topique complètement guéri la dermatose, c'est-à-dire que l'on avait supprimé les vraies fonctions exagérées et pathologiques de la peau, lesquelles chez cette malade contribuaient sans doute à maintenir l'équilibre normal de la santé.

Il était aussi très évident que la suppression de ces fonctions cutanées avait retenti sur la muqueuse gastrique en produisant le catarrhe gastrique avec anorexie, dyspepsie, flatuosités, etc., etc.

Mais laissons de côté ces considérations générales de physiologie pathologique, sur lesquelles je reviendrai plus tard à propos de la partie clinique de mon sujet.

[1] Voir *Rivista clinica e terapeutica*, Napoli, 1882.



Le but dans lequel j'ai rapporté cette histoire a été de rappeler la diffusibilité des albuminoïdes du sang que cette dame présentait. En effet, une saignée pratiquée au bras de la malade avait fourni du sérum dans lequel il y avait 18 grammes d'albumine sur 1,000 de sérum.

La condition de la diffusibilité des albuminoïdes du sang est donc constante autant qu'il y a de l'albuminurie, et cela aussi dans l'albuminurie transitoire que l'on peut observer dans l'état physiologique, sur laquelle j'ai été le premier à rappeler l'attention des praticiens [2]. De sorte que la première conclusion des nouvelles recherches que j'ai l'honneur de vous présenter est pleinement confirmative des premiers résultats que j'avais communiqué au congrès de Londres, et se résume dans la proposition suivante :

« La condition pathogénique constante dans toutes les albuminuries (excepté les albuminuries mécaniques) et néphrogène en général) est une diffusibilité plus ou moins considérable des albuminoïdes du sang, et cela soit en rapport avec une augmentation dans la proportion des albuminoïdes à la suite d'une alimentation excessivement azotée, soit par une altération développée dans la constitution physico-chimique des albuminoïdes dans le sang lui-même, à la suite de quelques désordres dans le fonctionnement des organes destinés à leurs assimilations et à leurs combustions, principalement du foie et de la peau. »

En conséquence, dans le symptôme de l'albuminurie (à part toujours les albuminuries mécaniques,etc.) il doit exister toujours dans le sang une hypéralbuminose constituée par des albuminoïdes diffusibles. Tantôt elle est absolue, c'est-à-dire produite par une certaine quantité d'albuminoïdes venue en excès de l'alimentation et se trouvant au delà du *diapason* normal de l'activité au maximum des combustions propres à chaque organisme. Tantôt elle est relative, c'est-à-dire que sans augmentation extraordinaire des albuminoïdes venues de l'alimentation, il y a eu un affaiblissement progressif ou un défaut complet des fonctions des organes qui réalisent les

[2] Voir CHARCOT, ouvrage précédent.

conditions physiologiques fondamentales pour assurer l'évolution assimilatrice des principes albuminoïdes, c'est-à-dire qui produisent dans leur constitution physico-chimique ces changements qui sont indispensables pour achever leur rôle physiologique.

Je suis heureux de rendre hommage à la mémoire de mon excellent ami et confrère éminent, le feu Gubler, qui sans connaître mes recherches de 1850, admettait très bien comme condition pathogénique de l'albuminurie un hypéralbuminose absolue ou relative, sans cependant avoir développé cette idée dans le sens que je viens de faire.

De façon que l'on voit évidemment comme je le disais dans la première partie que c'est au point de vue chimico-biologique, c'est-à-dire à la physiologie des albuminoïdes qu'il faut recourir pour résoudre scientifiquement le problème de la maladie de Bright. Il arrive pour les albuminoïdes et pour les albuminuries en général (toujours excepté les albuminuries mécaniques) ce qui arrive pour le glucose et la glucosurie. Ces principes sont tous les deux en circulation dans le sang à l'état normal et ils servent au maintien des fonctions et des organes quoique dans un but et avec un mécanisme différent. Ni le glucose, ni l'albumine à l'état normal de l'organisme ne sont destinés à être éliminés parce que leur rôle est tout à fait intérieur. Dès que la quantité du glucose en circulation dépasse une certaine limite ou que sa constitution moléculaire est modifiée, ce principe, qui est tellement nécessaire à l'activité des rouages de l'économie animale, que l'organisme se charge lui-même d'en fabriquer pour ses besoins, devient un principe inutile et hétérogène, et en conséquence destiné à être éliminé. Dans ces cas, en effet, il s'élimine par toutes les voies, soit que cet excès de quantité de glucose en circulation provienne de l'alimentation hydrocarbonée en excès, soit qu'il soit fabriqué en excès dans l'organisme lui-même, aux dépens d'autres principes (pour le moment peu m'importe d'en découvrir le mécanisme). Toute l'histoire de la glucosurie est là, depuis une glucosurie passagère à la suite d'un gros repas sucré jusqu'au vrai diabète sucré. Il s'agit toujours d'une élimination de glucose

due à une loi physiologique, c'est-à-dire au besoin que l'organisme a de s'épurer incessamment par ses différents émonctoires de tout ce qui est inutile à l'entretien de ses fonctions. Il élimine le glucose, il élimine la bile, etc., etc., comme il élimine l'urée, les acides gras volatiles, etc., etc., comme il élimine les substances toxiques et médicamenteuses.

Pourquoi ne devrait-il pas aussi éliminer les substances albuminoïdes dès qu'elles lui sont devenues inutiles et étrangères? Voilà une demande toute simple, trop simple même, pour qu'on ne l'ait pas faite jusqu'ici à propos d'un trouble fonctionnel qui est représenté par la sortie d'un principe comme l'albumine, laquelle, dans un état complètement normal, c'est-à-dire dans une complète harmonie fonctionnelle, ne sort jamais, et ne doit pas sortir hors de l'économie vivante.

Voilà sur quelles idées physiologiques s'est toujours basée ma conviction, et ma surprise a été grande de voir des hommes éminents, aveuglés par le seul point de vue anatomique, renier les altérations des albuminoïdes du sang, seulement peut-être parce que on ne peut pas les voir au microscope. En effet, ce sont surtout les médecins histologistes qui ont objecté toujours que l'on ne peut pas admettre une altération des albuminoïdes là où la preuve chimique fait défaut, tandis qu'ils se soucient fort peu à leur tour de timbrer comme monnaie courante les romans pathologiques qu'ils bâtissent sur le porte-objet d'un microscope. Mais combien de réactions et de changements chimico-moléculaires sont admises par la science et au fait elles doivent exister dans l'organisme vivant pour expliquer quelques fonctions, bien que la chimie jusqu'ici n'ait pas pu les saisir, et reste complètement muette. Voilà pourquoi j'ai si longuement insisté sur la profonde imperfection qui caractérise nos connaissances sur la constitution et sur les changements chimico-biologiques des albuminoïdes. Quand on fait table rase de cette vérité fondamentale, qui est cependant une vérité très scientifique, pour s'abandonner à enfanter des doctrines purement anatomiques, comme l'on a fait pour la maladie de Bright, il est très évident que

l'on doit arriver à des résultats faux et contraires à la réalité que nous présente la nature. En agissant de la sorte, l'on ne réalise pas des progrès scientifiques, mais des progrès systématiques, c'est-à-dire des progrès destinés à prolonger l'ignorance. Revenons donc aux principes que j'ai énoncés sur la condition pathogénique générale et propre à toutes les albuminuries (étant exceptées, je le répète, les albuminuries de causes locales).

Il arrive pour les albuminoïdes ce qui arrive pour le glucose, sauf seulement que l'organisme ne fabrique pas l'albumine de toutes pièces, mais la façonne seulement en utilisant les albuminoïdes qui proviennent de l'alimentation. C'est une vérité banale de physiologie que les albuminoïdes de l'alimentation pour arriver à faire partie intégrante des albuminoïdes du sang et des organes doivent subir une série d'élaborations, c'est-à-dire de changements chimico-moléculaires assez peu connus, sans lesquelles il leur serait impossible d'achever leur mission biologique si complexe avec leur transformation finale en urée, etc.

Une autre vérité banale de physiologie est que chaque organisme a un degré d'activité propre et caractéristique. Il est sous-entendu qu'on peut développer cette activité jusqu'à un maximum propre à chaque individu ; mais il n'est pas possible d'en créer une nouvelle. De sorte que chaque organisme a son équation personnelle avec le monde extérieur, c'est-à-dire avec le milieu extra-organique.

Cette équation est un vrai bilan entre chaque organe et l'influence correspondante du milieu dans lequel nous vivons; et en conséquence pour chacune de ces influences il peut exister un déficit, ou un excès, ou un équilibre complet qui représente le vrai bilan physiologique.

Les albuminoïdes n'échappent pas à ce code de la physiologie de la nutrition. Si vous en introduisez en trop petite quantité, c'est-à-dire au-dessous des besoins ou du degré d'activité propre à tel ou tel individu, vous aurez la misère physiologique avec l'anémie, et toutes ses conséquences. Si au contraire vous en introduisez une quantité qui dépasse ces besoins, ou le degré d'activité propre à chaque laboratoire

organique, il est d'une évidence indiscutable que cet excès de principes albuminoïdes, ne pouvant atteindre ce degré de façonnement qui est nécessaire pour s'engrainer dans les rouages nutritifs, constitue une substance étrangère à l'organisme, et dont en conséquence il doit se débarrasser avec tous ses efforts.

Peu m'importe d'être sûr que l'estomac a bien digéré ces albuminoïdes, et de savoir que ce sont des albumino-peptones et non pas de la strychnine ou de la morphine, parce que dès que cette albumino-peptone n'est pas devenue assimilable en traversant toutes les antichambres du trône de la nutrition, elle est une substance aussi étrangère à l'organisme que la strychnine et la morphine. C'est une erreur bien répandue parmi certains médecins et à plus forte raison parmi les gens du monde que de croire que les aliments peuvent passer facilement dans l'organisme dès qu'on les a introduits dans l'estomac. Ce sont surtout certains grands seigneurs qui, après avoir épuisé leurs forces, croient de pouvoir les réparer facilement par le moyen d'un brave cuisinier qui leur prépare un bon consommé et de bons biftecks, et se considèrent ainsi comme des êtres privilégiés par rapport au pauvre ouvrier qui, sans aucun espoir, a sacrifié ses jouissances sur l'autel du travail et de la patrie.

Il est à regretter que jusqu'ici la science expérimentale n'ait pas pu éclaircir la nature de ces changements successifs, ou si l'on veut bien, de cette progression biologique qui a lieu entre les albuminoïdes des aliments, les albumino-peptones et l'albumine assimilable ; mais elle n'existe pas moins pour cela.

De sorte que, pour en revenir à mon point de départ, lorsqu'on introduit avec l'alimentation une grande quantité de principes albuminoïdes, même en admettant qu'ils soient bien digérés par l'estomac, et versés par l'absorption intestinale dans le torrent circulatoire, si cette quantité se trouve en excès vis-à-vis de l'aptitude individuelle à être transformée en albuminoïdes assimilables ou combustibles, ces albuminoïdes doivent être éliminés par les différents émonctoires, comme des principes inutiles et hétérogènes. Voilà une albuminurie par

hyperalbuminose absolue. C'est une hyperalbuminose que l'on peut reproduire quand on veut, si l'on a bon estomac.

Mais supposons que la quantité des principes albuminoïdes introduite avec l'alimentation soit normale et en rapport parfait et harmonique avec la capacité d'assimilation propre à chaque organisme. Dans ce cas, l'on pourra voir l'équilibre rompu par le désordre fonctionnel d'un des rouages qui précisément sont chargés de façonner ces principes albuminoïdes, c'est-à-dire de leur imprimer cette série de changements chimico-moléculaires presque inconnus, qui sont indispensables pour les rendre capables de jouer leur rôle biologique. Dans ce cas, il est évident qu'une partie de ces principes albuminoïdes restera non élaborée et non consommée, et qu'en conséquence il y aura une hyperalbuminose relative, et de la part de l'organisme le même besoin que nous avons vu plus haut, c'est-à-dire le besoin d'éliminer cette partie des albuminoïdes devenue étrangère et inutile.

On est porté tout naturellement à se demander comment l'organisme réalise ce changement des albuminoïdes peptonisées en albuminoïdes vivantes (qu'on me pardonne l'expression).

Malheureusement ce point de la physiologie est encore entouré d'obscurité, et nous pouvons avouer qu'il n'existe aucune notion scientifique rigoureuse sur les organes qui jouent le principal rôle de ces métamorphoses ascendantes des matières albuminoïdes. Nous avons quelques connaissances sur l'influence du foie, etc., mais lorsque nous voyons que l'albumine sort avec les urines, c'est-à-dire lorsque nous voyons que l'organisme élimine un principe aussi important dans le mécanisme des travaux nutritifs, et qui, à l'état de santé, c'est-à-dire dans le vrai bilan normal, n'est jamais éliminé, nous devons admettre indiscutablement que c'est dans la qualité de cette albumine que réside la première altération qui a mis le *veto* à l'accomplissement de son voyage biologique. — Et nous avons le devoir de déterminer quelles sont les fonctions plus ou moins troublées qui ont précédé l'apparition de l'albumine dans les urines. C'est ainsi que la pathologie, comme il arrive tant de fois, ouvre la voie à la physiologie, laquelle reste encore presque muette sur ce point, et c'est ainsi que l'expérience

que nous fournit la nature dans la clinique tient la place pour le moment de cette expérience que le laboratoire n'a pas encore réalisée pour les découvrir secrets de ce merveilleux voyage que les albuminoïdes alimentaires accomplissent pour arriver à faire partie intégrante de différents tissus et à soutenir le mécanisme de la vie.

Ce n'est pas ici le moment de détailler quels sont ces différents rouages qui servent à élaborer progressivement les albuminoïdes venues de la digestion pour les rendre aptes à être assimilées ou brûlées.

Je ne m'occupe pas de recherches de physiologie, mais en parcourant les différentes conditions morbides fournies par la clinique, qui sont capables de produire l'albuminurie, on ne peut ne pas être frappé par la fréquence et la gravité avec laquelle l'albuminurie se produit sous l'influence des causes qui frappent la surface cutanée, et surtout sous l'action du froid et de l'humidité, au point de produire un type pathologique comme celui de la maladie de Bright; de sorte que, ce rapport fourni par la clinique m'avait toujours porté à croire que les fonctions cutanées devaient constituer une des conditions biologiques les plus importantes, pour réaliser ces changements chimico-moléculaires qui se produisent dans les albuminoïdes après leur pénétration comme albumino-peptone dans le torrent circulatoire.

Mais la clinique ne s'arrête pas là, parce qu'elle fournit une large démonstration de ce rapport dans la catégorie des maladies cutanées chroniques. Comme je l'ai déjà dit plus haut, en m'occupant de la cause de certaines maladies cutanées, avec le nouveau point de vue que j'ai énoncé plus loin, c'est-à-dire en les considérant comme de vraies fonctions pathologiques compensatrices, j'ai enregistré 55 cas cliniques de dermatoses (eczéma, psoriasis, etc.) qui avaient été guéris forcément par des médications topiques, et chez lesquelles l'albuminurie s'était développée tout de suite après. Ces malades ayant été traités par l'hydrosudopathie, c'est-à-dire en rétablissant l'activité des fonctions cutanées, guérirent rapidement.

La pathologie expérimentale elle-même rappelle d'une façon bien péremptoire cette influence des fonctions cutanées sur la

production de l'albuminurie. L'on connaît, en effet, l'albuminurie qui se produit après avoir recouvert la peau avec des enduits imperméables. Or, ce rapport fourni par la clinique et par la pathologie expérimentale n'a pas assez appelé l'attention des physiologistes et des pathologistes eux-mêmes, parce que, comme je l'ai déjà dit dans la première partie de ce mémoire, le point de vue anatomique ayant régné sans partage, les médecins même les plus savants, au lieu de s'occuper d'éclaircir le rapport existant entre la fonction cutanée et l'inassimilabilité de l'albumine qui s'élimine forcément par les urines, se sont déclarés facilement satisfaits en arrêtant leur attention sur le rein malade et le déclarant ainsi le seul responsable de l'élimination de l'albumine. De sorte qu'une erreur déplorable s'est glissée dans la pratique médicale, et, chaque jour, on peut le constater, c'est-à-dire que chez un malade, de n'importe quelle maladie, si le médecin vient à savoir que l'urine contient une certaine quantité d'albumine, au lieu de s'occuper de déterminer avec les lumières de la physiologie les vrais facteurs de ce phénomène, il conclut tout de suite qu'il y a un certain degré de néphrite, et concentre sur elle toute son attention. Il lui attribue le point de départ de toute la forme clinique, bâtit à sa manière tout l'échafaudage de la maladie et du traitement, et enfin, il expose malheureusement les malades aux plus terribles conséquences de la fausse route qu'il a parcourue par suite d'une idée préconçue et systématique.

J'ai déjà signalé, à plusieurs reprises, ce problème à l'attention de la physiologie expérimentale, et j'ai déjà fait ressortir, il y a longtemps, la grande importance de ce problème concernant la physiologie pathologique des albuminoïdes dans l'explication simple et facile des différentes albuminuries, lesquelles sont à présent torturées par des doctrines purement histologiques ou mécaniques. Pour le moment, je me bornerai seulement à répéter ce que j'ai dit plus haut, c'est-à-dire qu'un des rouages indispensables pour l'assimilabilité et pour la combustibilité des albuminoïdes réside dans l'intégrité des fonctions cutanées. Il résulte d'expériences que j'aurai l'honneur de publier plus tard, que la condition *sine qua non*, pour assurer

et augmenter dans l'organisme le maximum de la tolérance et le maximum du fonctionnement des albuminoïdes, réside dans la grande excitation respiratoire de la surface cutanée. Toute chose étant égale, c'est pour moi bien démontré par la voie expérimentale que l'excitation méthodique de la surface cutanée obtenue par des frictions sèches répétées plusieurs fois dans la journée, le massage, l'étuve sèche seule, ou à plus forte raison suivie par l'ablution froide et par l'exercice musculaire, assurent à l'organisme la tolérance parfaite d'une surcharge d'alimentation albumineuse que dans les mêmes conditions le seul exercice musculaire sans préalable excitation cutanée ne supportait pas et déterminait la présence d'une albuminurie transitoire due à l'élimination de cette partie des principes albuminoïdes qui n'avaient pas pu s'engrener dans les rouages soit de la combustion, soit de la nutrition.

L'influence de l'activité respiratoire de la peau sur le fonctionnement biologique des albuminoïdes est tel, que j'ai tenu souvent en observation des malades atteints d'albuminurie brightique qui étaient devenus des vrais thermomètres et hygromètres. Leur surface cutanée ressentait les moindres changements de température et d'humidité tout en restant enfermés dans une chambre avec les identiques conditions de vie. Sans regarder les instruments de physique, je connaissais ces changements de température et d'humidité en regardant le niveau du précipité albumineux dans le tube gradué. Il est évident que sous l'influence de ces changements du milieu externe se modifie en proportion le degré de l'activité de la respiration cutanée.

Le fait le plus singulier qui est ressorti de toutes mes recherches sur ce sujet, est que la quantité des albuminoïdes qui diffusent dans le sérum normal, se trouve précisément dans une proportion inverse de l'activité respiratoire de la peau. Ce qui prouve péremptoirement que les principes albuminoïdes qui entrent dans l'organisme avec l'alimentation après avoir été changés dans l'estomac en peptones (très diffusibles), sont absorbés graduellement et transformés en albuminoïdes non diffusibles, par une série de changements chimico-moléculaires qui nous échappent, mais qui, réellement, constituent le pre-

mier acte de la nutrition, c'est-à-dire l'acte fondamental qui assure à l'organisme la possibilité d'utiliser les principes albuminoïdes du monde extérieur. Comme je l'ai dit plus haut, l'introduction des principes alimentaires azotés dans l'estomac, et même leur bonne digestion n'assure pas leur utilisation plus ou moins complète. Cette utilisation commence lorsque les albumino-peptones, pénétrant peu à peu dans le torrent sanguin, commencent leur évolution avec leur changement de diffusibilité pour arriver graduellement à constituer la sérine du plasma sanguin qui ne diffuse pas. Cette condition constitue la base de tous les rôles ultérieurs que les albuminoïdes du sang doivent remplir, soit en donnant lieu à des combinaisons nouvelles, pour la formation de substances spéciales, comme l'hémoglobine, soit pour se transformer en partie dans les substances albuminoïdes propres aux différents tissus, soit enfin pour rester en partie libre et circulant comme une espèce d'albumine de réserve. Cette condition de non-diffusibilité des albuminoïdes du sang constitue réellement l'état normal dans sa complète acceptation du mot, le vrai type physiologique, et pendant cet état de choses, l'albumine ne sort jamais hors de l'organisme (excepté, je le répète toujours, par les changements de pression et par les irritations rénales de cause locale). Cela signifie que le bilan est complet. Mais, en conséquence de cette élasticité providentielle des termes fonctionnels de l'organisme, il peut se trouver dans la constitution du sérum normal une certaine quantité de principes albuminoïdes qui diffusent, sans troubler pour cela l'équilibre, c'est-à-dire sans constituer un état vraiment morbide. Cette quantité oscille entre quatre et six pour mille parties du sérum, selon une série de recherches que j'ai institué avec grande rigueur, et que, du reste, chaque expérimentateur peut reproduire très facilement.

Ainsi, l'on trouve des individus tout à fait bien portants, et qui ne présentent pas la moindre trace d'albumine dans leurs urines, chez lesquels l'analyse du sérum du sang présente de 4 à 6 grammes d'albumine qui diffuse. L'on peut constater le même fait dans le sang du chien. Maintenant, voici qui est encore plus important :

Si l'on augmente chez les individus la quantité des albuminoïdes ingérés et bien supportés par l'estomac, restant d'ailleurs égales toutes les conditions de leur vie, et l'on voit apparaitre un peu d'albumine dans les urines, en examinant leur sang, l'on trouve que la quantité des albuminoïdes qui diffuse est montée au-dessus de six pour mille de sérum. — Chez ces mêmes individus, en continuant la surcharge d'alimentation azotée, si l'on pratique, comme je l'ai dit plus haut, une excitation méthodique des fonctions cutanées, l'on voit ce terme de diffusibilité des albuminoïdes du sang retomber à six et même au-dessous de six pour mille, de principes albuminoïdes qui diffusent, et l'albuminurie disparait complètement. J'ai répété l'expérience inverse chez les chiens pour contrôler le même principe, et voilà comment. Je prends une chienne, bien portante, du poids de 9^{kg},40. Je la fais bien raser, je la garde en expérience pendant une semaine avec une alimentation mixte (soupe de pain dans le bouillon, 150 grammes de viande par jour). J'extrais tous les jours les urines et je m'assure qu'elles ne contiennent pas la moindre trace d'albumine. Le huitième jour, je fais une petite saignée et j'analyse le sérum par la dialyse, il y a 3^{gr},50 d'albumine qui diffuse facilement (sur mille de sérum).

Je continue pendant une autre semaine l'expérience avec la même alimentation et les mêmes conditions de vie de l'animal, et après cette semaine je badigeonne la surface de la peau de l'animal avec un vernis imperméable, deux fois par jour, de façon à revêtir de cet enduit imperméable, à peu près la moitié de la surface du corps. Pendant cette seconde semaine, un peu d'albumine apparait dans les urines, et le huitième jour il y a 1^{gr},20 d'albumine par mille. Je répète la saignée, je soumets le sérum à la dialyse et je trouve 5 grammes d'albuminoïdes qui diffusent sur mille. J'ai répété cette expérience un grand nombre de fois, toujours avec le même résultat. Seulement je dois faire remarquer que dans la quantité d'albuminoïdes dialysables à l'état normal et sans albuminurie, il n'existe pas un chiffre invariable pour tous les animaux soumis à l'expérience, et l'on constate des variations propres à chaque chien, de sorte que la quantité d'albuminoïde dialy-

sable à l'état normal peut osciller entre 4 et 6 pour mille, et qu'en conséquence pour répéter l'expérience, il est indispensable de rechercher d'abord le chiffre normal des albuminoïdes dialysables avant d'en étudier les modifications survenues pour les nouvelles conditions biologiques de l'animal après le badigeonnage. A la suite de tout ce qui précède l'on voit clairement qu'il existe un rapport constant entre ces trois termes :

1° Degré d'activité des fonctions cutanées;

2° Quantité des albuminoïdes dialysables du sérum du sang;

3° Apparition de l'albumine dans les urines.

Voilà un nouveau point de vue de physiologie et de pathologie sur lequel personne n'a appelé l'attention jusqu'ici, et dans lequel cependant réside le point de départ de l'explication de l'albuminurie brightique et de plusieurs autres albuminuries.

Mais ce n'est pas seulement la pathologie de l'albuminurie qui s'éclaircit. Je crois que dans ce cas la pathologie vient aussi en aide de la physiologie, et lui ouvre une direction nouvelle de recherches sur les conditions qui président à l'assimilation des principes albuminoïdes qui viennent de l'alimentation, ce chapitre étant encore très rudimentaire. En suivant rigoureusement les causes et les évolutions de la maladie de Bright, c'est, comme je l'ai déjà dit plus haut, la nature qui nous fournit avec la clinique un *spécimen* d'expériences que jusqu'ici le laboratoire n'avait pas pu nous indiquer, pour découvrir les secrets de ce merveilleux chemin que les albuminoïdes alimentaires parcourent pour arriver à l'accomplissement parfait de leurs rôles biologiques.

Le contrôle final de ce que je viens de développer se retrouve dans un autre fait très remarquable que j'ai été le premier à mettre en évidence.

Ce fait consiste dans l'élimination de l'albumine inassimilable que l'organisme accomplit par la voie de tous les émonctoires destinés à son épuration incessante des principes qui lui sont devenus inutiles. En effet, dès que le chiffre existant dans le sang des albuminoïdes qui diffusent est monté audessus de la limite normale, on voit l'albuminurie toujours en

premier rang, parce que les reins sont les princes de la dépuration organique. Après les reins vient le foie, puis la peau, etc.

Leurs sécrétions, tout en ayant un rôle fonctionnel, complexe, servent aussi, à un moment donné, comme voie d'élimination des substances hétérogènes et nuisibles ; ainsi, par exemple, la bile, la sueur, ne tardent pas à se montrer albumineuses ; c'est un fait capital sur lequel j'ai appelé l'attention dans ma communication au Congrès de Londres.

Guidé par la conception physiologique que je viens d'exposer sur la maladie de Bright, et me trouvant bien convaincu que dans ce cas réellement l'élimination de l'albumine ne constitue qu'un phénomène d'épuration organique nécessaire et providentielle, je fus porté tout naturellement à rechercher la présence de l'albumine dans des liquides de sécrétions qui à l'état normal n'en contiennent pas.

Et bien, mon attente fut pleinement contrôlée par le fait, parce que chez les brightiques l'albumino-cholie est un fait constant, et ce qui est encore plus démonstratif c'est que dans toutes les albuminuries qui ne sont pas de vraies maladies de Bright, la bile ne contient pas d'albumine. De sorte que l'existence de l'albuminocholie partage nettement les albuminuries en deux grandes classes, c'est-à-dire albuminurie par cause locale ou *néphrogène*, et albuminurie par cause générale ou *hématogène*.

Voilà un fait qui réellement doit beaucoup intriguer les partisans acharnés de la théorie anatomique du mal de Bright, parce que il ne se prête pas à une interprétation douteuse et ce serait trop naïf de ne pas comprendre que du moment que dans le mal de Bright l'albumine ne sort pas seulement par la voie des reins, il est tout à fait gratuit et absurde de vouloir invoquer une altération des épithéliums sécréteurs comme point de départ de l'albuminurie.

Ce fait de l'albuminocholie, que j'ai mis en évidence, est la démonstration scientifique d'un autre fait que j'ai lu il y a vingt ans, qui fut décrit par mon éminent ami et confrère Jaccoud ; le fait resta presque inaperçu, et ce qui est encore

plus singulier fut oublié par lui-même dans son classique *Traité de pathologie interne*.

Dans les excellentes notes publiées par le professeur Jaccoud avec les leçons de clinique de Graves, il rappelle que les fèces des brightiques contiennent une certaine quantité d'albumine. Après mes recherches le fait est expliqué scientifiquement, c'est-à-dire que cette albumine est arrivée dans les intestins avec la bile. En attendant, comme je l'ai déjà dit, cette observation avait été complètement oubliée, tandis que l'on voit très facilement qu'elle a une grande portée. Mais voilà précisément ce qui arrive pour tous les problèmes, lorsqu'une idée systématique vient de barrer le chemin au vrai progrès scientifique. L'on ferme nécessairement les yeux devant tous les faits qui pourraient contredire l'idée systématique, dont les adorateurs trop zélés veulent assurer le triomphe, et il arrive ainsi que des grandes vérités restent cachées et ensevelies même pendant longtemps, et l'immortel Bernard disait souvent pour cela, que dans les problèmes biologiques les points de vue exclusifs et systématiques ne faisaient que paralyser la marche de la science. — Mais ce n'est pas tout.

En provoquant chez les brihgtiques la sueur cutanée avec l'étuve sèche, l'on obtient une sueur qui contient une substance albuminoïde. Cette expérience est constante chez les malades qui ne sont pas très avancés, c'est-à-dire à une époque dans laquelle les conditions histologiques de la peau ne sont pas encore profondément altérées et qu'en conséquence la peau est capable d'obéir parfaitement aux excitations fonctionnelles. Chez les brightiques, à une période avancée de la maladie, l'étuve sèche ou est incapable à provoquer la sudation, ou la sueur ne contient pas d'albumine, ni même ses principes ordinaires.

L'on peut répéter la même expérience en provoquant la sueur par les injections hypodermiques de nitrate de pylocarpine, et comme je l'ai dit pour la sueur provoquée par l'étuve sèche, il arrive que chez les brightiques confirmés depuis quelques années, la pliocarpine ne fait pas suer. Enfin il arrive pour l'élimination de l'albumine par la sueur ce que j'ai déjà indiqué pour l'albuminocholie, c'est-à-dire que chez les

albuminuriques par maladie de cœur, etc., etc., qui ne sont pas des brightiques, la sueur provoquée artificiellement ne contient jamais d'albumine. Donc nous avons l'élimination de l'albumine par l'urine, par la bile, et par la sueur chez les vraies brightiques. Je ne puis pas ici passer sous silence qu'en provoquant aussi la sécrétion de la salive chez les brightiques par l'action de la pilocarpine, la salive contient de l'albumine. Cette observation fut faite la première fois il y a quelques années par le professeur Vulpian qui soupçonnait que c'était la sérosité de l'anasarque qui rendait la salive albumineuse. En ayant appris cette observation, je fis remarquer tout de suite que cette sialorrée albumineuse, à mon point de vue, n'était qu'une nouvelle preuve de ma théorie, parce qu'elle constituait tout simplement un phénomène d'élimination nécessaire par la voie de la salive de l'albumine inassimilable et inutile, qui constitue la nature fondamentale de la maladie de Bright.

Après cette appréciation, les honorables professeurs Brancaccio et Arena, de Naples, furent portés à entreprendre une série de recherches à mon point de vue, c'est-à-dire, ils étudièrent comparativement la composition de la salive provoquée artificiellement par les injections hypodermiques de pilocarpine dans les différentes albuminuries.

Leurs analyses vinrent confirmer parfaitement mes prévisions, parce qu'elles démontrèrent que la salive des malades albuminuriques, non brightiques, ne contenait pas d'albumine même dans le cas où il y avait anasarque, comme cela arrive dans les albuminuries à la suite de maladie de cœur.

On peut résumer tous les résultats des recherches précédentes dans les conclusions qui suivent :

1° Chaque organisme a une orbite propre d'activité de nutrition, tant pour les principes albuminoïdes, que pour les substances hydrocarbonées.

2° Les substances albuminoïdes, comme aussi la glucose, lesquelles sont parvenues dans le torrent circulatoire, dans une proportion supérieure au degré d'activité de cette orbite, sont forcément éliminés par l'organisme comme substances étrangères et inutiles par tous les émonctoires et principalement

par la voie de l'urine. L'albuminurie, dans ce cas, constitue tout simplement un acte d'épuration organique auquel les reins contribuent en première ligne sans qu'il y ait aucun besoin d'une altération épithéliale pour réaliser cette élimination d'albumine.

3° Une des conditions physiologiques les plus importantes pour accomplir l'activité de cette orbite d'assimilabilité et de combustion des albuminoïdes réside dans l'activité des fonctions respiratoires de la peau.

4° Dès que l'activité respiratoire de la peau est diminuée ou supprimée, les albuminoïdes parvenues dans le sérum sanguin n'atteignent pas ou ne conservent pas leur degré nécessaire de non-diffusibilité, et deviennent pour cela incapables d'achever leur mission biologique.

Il y a nécessairement élimination d'albumine par la voie de l'urine et par tous les autres émonctoires d'épuration de l'organisme. Il arrive en conséquence dans ces cas que la formation de l'urée est diminuée parce qu'il y a un ralentissement dans l'activité des combustions des albuminoïdes (je reviendrai plus tard sur les expériences démonstratives de ce dernier point).

5° L'inassimilabilité des albuminoïdes provenant de l'alimentation peut être produite par deux conditions initiales, c'est-à-dire : 1° la quantité des albuminoïdes introduites se trouve au delà de l'orbite d'activité respiratoire propre à chaque individu, et alors il y a albuminurie par *hyperalbuminose absolue* du liquide sanguin; 2° bien qu'il existe un équilibre complet entre la quantité des albuminoïdes ingérées et l'activité d'assimilation propre à chaque organisme, si pour des causes accidentelles et pathologiques a lieu un abaissement de l'activité respiratoire de la peau, naturellement l'équilibre se trouble et cette même quantité d'albuminoïdes qui était auparavant complètement assimilable et combustible devient nécessairement en partie inassimilable, et la condition de l'organisme rentre dans le premier cas, c'est-à-dire qu'il se produit de l'albuminurie avec le même mécanisme. Seulement, dans ce cas, *l'hyperalbuminose est relative*. Dans lè premier cas l'albuminurie est accompagnée par le maximum physiologique

d'urée propre à l'organisme en question, tandis que dans le second cas, avec l'albuminurie on observe une diminution de la quantité d'urée vis-à-vis de la moyenne physiologique des vingt-quatre heures.

6° Cette altération chimico-moléculaire des albuminoïdes que nous ne pouvons pas encore déceler chimiquement avec les réactions que nous possédons jusqu'ici, est caractérisée par leur diffusibilité pathologique qui les empêche de pouvoir accomplir leur rôle biologique. C'est pour cela que je la désignerai du nom de *hétéro-albuminémie.*

7° Entre les fonctions qui peuvent exercer une grande influence pour assurer cette évolution chimico-biologique complète des albuminoïdes à travers l'organisme, on doit mettre en première ligne les fonctions cutanées. Mais, il doit exister aussi d'autres influences, comme celles du foie, du système nerveux ganglionnaire, etc., etc., dont je m'occuperai dans la partie clinique de ce travail[1].

[1] Pour ceux qui désirent avoir une idée claire et nette sur la valeur de la technique expérimentale que j'ai suivie dans la dialyse, dans la recherche de l'albumine, dans le dosage de l'urée, etc., etc., je renvoie le lecteur à la fin de tout le travail, parce que j'ai cru que toute la description des méthodes d'analyse et de la technique expérimentale trouverait mieux sa place dans un appendice spécial plutôt que d'interrompre à chaque pas le fil du raisonnement par descriptions.

V

PARALYSIE ARSENICALE,

Par M. le Docteur **SCOLOZOUBOFF**,

P[r] à l'Université de Kazan.

Dans un aperçu historique l'auteur établit d'abord que les paralysies toxiques ont été mentionnées dès le XIII[e] siècle par Pierre d'Albano, et plus tard par Cardan, Zacchias, Baillou, Forestus, Goslar, de Haen, etc., mais que leur étude est encore des moins avancées. Il faut excepter la paralysie saturnine qui, grâce aux travaux des médecins français, Tanquerel-Desplanches, Duchenne (de Boulogne), Vulpian, Lancereaux, Gombault, Manouvrier, etc., a été scrupuleusement étudiée.

Nos connaissances sur toutes les autres paralysies consécutives à l'intoxication par le mercure, le camphre, le curare, le tabac, le phosphore, l'alcool, le sulfure de carbone, les poissons salés [1] sont très restreintes. Cela s'explique parce qu'elles se rencontrent plus rarement que les paralysies d'origine non toxique, et qu'elles aboutissent, dans la majorité des cas, à la convalescence.

Parmi les paralysies toxiques, après la paralysie saturnine, celle qui est d'origine arsenicale a paru à l'auteur mériter la plus grande attention, à cause de sa fréquence en Russie, et parce que ses symptômes, souvent méconnus, entraînent des erreurs de diagnostic. D'ailleurs, jusqu'à présent, elle a été insuffisamment décrite, notamment dans les traités allemands récemment parus (Erb, Leiden, Eulenburg, Rosenthal, etc.), qui la mentionnent à peine ou l'omettent entièrement. Les observations de certains médecins français, Leroy d'Étiolles, Imbert-Gourbeyre, etc., trop incomplètes cependant et renfermant quelques inexactitudes, sont, en général, d'une remarquable précision.

[1] La paralysie consécutive à l'ingestion d'un poisson salé, le *belouga*, est fréquente en Russie, souvent mortelle. Les malades succombent à une paralysie du diaphragme. On ne sait encore rien de précis sur l'origine du poison, qu'il serait d'autant plus important de connaître, que le *belouga* salé entre pour une grande part dans l'alimentation du peuple russe, surtout pendant le long et rigoureux carême pascal.

M. Scolozouboff commença, en 1870, à observer les paralysies arsenicales, dans son service des maladies nerveuses de l'hôpital populaire et dans d'autres hôpitaux de Moscou. Il ne tarda pas reconnaître combien le tableau clinique de ces paralysies offrait de lacunes, et fut amené à rechercher expérimentalement le siège de cette affection.

De nouvelles et récentes observations de cas bien caractéristiques, leur comparaison avec tout ce que renferme la littérature médicale française, anglaise et allemande, lui permettent aujourd'hui d'affirmer que cliniquement cette paralysie ne peut plus être confondue avec d'autres.

Il reste donc à réunir et à coordonner les observations cliniques, pour donner une symptomatologie complète de la paralysie arsenicale[1].

Symptomatologie.

La paralysie arsenicale attaque simultanément les membres supérieurs et inférieurs, surtout les extrémités de ces membres, c'est-à-dire les parties les plus éloignées du centre de la circulation; les doigts, les pieds et les mains, qui sont atteints plutôt et plus fortement que les parties moins éloignées du tronc, c'est-à-dire les jambes et les avant-bras. Les parties supérieures des membres, les cuisses et les bras, sont pris à un moindre degré, ou bien ne le sont pas du tout.

A. — Paralysie de l'intoxication aigue.

I. — *Motilité.*

La paralysie arsenicale se développe peu à peu. Les malades commencent à éprouver, soit pendant le cours de l'intoxication aiguë, soit après la disparition de la gastro-entérite et des phénomènes cérébraux, s'il s'en présente, des sensations anormales dans les parties périphériques des extrémités des membres. Ils se plaignent d'abord d'une sensation de froid, d'engourdissements et de picotements dans les doigts, puis aux poignets et aux pieds. Parfois, ils accusent une douleur brûlante dans ces parties. Les sensations anormales se répandent bientôt dans les avant-bras et dans les jambes dont la force musculaire disparaît par degrés et dont les mouvements volontaires, surtout d'extension, deviennent de plus en plus difficiles.

[1] M. Scolozouboff entreprit à Paris, en 1875, dans les laboratoires de la Faculté de médecine, une série d'expériences dont les résultats furent consignés dans les *Archives de physiologie normale et pathologique* 1875, p. 653; dans les *Mémoires de la Société de biologie*, 17 juillet 1875; et enfin dans son travail publié en russe : *De la paralysie consécutive à l'intoxication arsenicale*, Moscou, 1876. Quelques extraits d'observations cliniques sont insérés dans la *Gazette médicale de Paris*, n° 31, 1875. C'est d'après un travail inédit de M. Scolozouboff, contenant l'ensemble de ces recherches, que cette analyse détaillée a été faite. (B.)

Du dixième au vingtième jour, l'affaiblissement des mouvements volontaires est très accentué : le malade ne peut plus marcher sans être secouru, il chancelle, surtout s'il a les yeux fermés. Ses pieds ne le soutiennent plus, ses genoux fléchissent ; mais sa démarche n'offre rien de semblable à celle des ataxiques ; il ne présente aucun symptôme d'incoordination des mouvements. On n'observe pas non plus de mouvements ataxiques dans les membres supérieurs, mais seulement une faiblesse extrême, plus marquée dans les muscles extenseurs.

L'intensité de la paralysie est différente suivant les cas. Dans les paralysies légères, l'affaiblissement des mouvements se borne aux doigts ; dans les cas plus graves, l'affaiblissement est tel que le malade, au bout d'un certain temps, perd complètement la faculté de se tenir sur les jambes et de mouvoir les bras ; il est obligé de garder le lit et ne peut prendre de nourriture sans être aidé. Mais, couché sur le dos, il peut encore faire des mouvements volontaires des parties supérieures des membres, notamment des articulations de l'épaule et de la hanche.

Les mouvements sont plus faibles et plus limités à mesure qu'on s'éloigne du tronc, surtout dans les pieds, les mains et les doigts, où la flexion est encore possible, alors que l'extension peut disparaître tout à fait.

Les petits mouvements sont abolis dans les doigts, qui ne peuvent plus retenir les menus objets, et les mains et les doigts se trouvent dans un état de demi-flexion permanente. La paralysie des extenseurs de la jambe est surtout manifeste quand le malade est assis et que ses pieds sont pendants. Quand les mouvements volontaires commencent à se rétablir, la démarche, par suite de la paralysie des extenseurs, devient tout à fait caractéristique. Les extenseurs n'étant plus en état de relever le pied, le malade lève seulement la jambe pour marcher, traînant d'abord les extrémités des orteils sur le sol, qu'il frappe ensuite lourdement avec la pointe du pied.

Le phénomène contraire est observé dans la marche des ataxiques, chez lesquels la force musculaire est conservée et la faculté de coordination abolie.

Tous les observateurs ont noté que la paralysie des membres inférieurs est toujours plus accentuée que celle des membres supérieurs ; le fait est exact.

II. — *Sensibilité.*

Une altération de la sensibilité s'observe dans presque tous les cas de paralysie arsenicale et se développe en même temps qu'elle. Cette modification est, comme celle de la motilité, limitée aux extrémités des membres, mais elle est plus intense dans les membres inférieurs.

On a constaté une altération de la sensibilité tactile, de la sensibilité



à la pesanteur, à la température, de la sensibilité musculaire et de la sensibilité électrique.

C'est probablement à la suite de la perte de la sensibilité à la pesanteur, à la température, et de la perte de la sensibilité tactile à l'extrémité des doigts, que les malades sont incapables de saisir les petits objets, de prendre sur une table soit une épingle, soit une pièce de monnaie, de coudre, de boutonner la chemise, etc. Il faut attribuer aussi à l'altération de la sensibilité dans la plante des pieds, l'impossibilité pour le malade de se tenir debout en fermant les yeux.

Au nombre des anomalies de la sensibilité dans la paralysie arsenicale, il faut encore compter ces sensations subjectives et maladives, souvent mentionnées par les observateurs, qui apparaissent dans le cours de la paralysie, ou qui la précèdent comme des phénomènes prodromiques. A ces dernières appartiennent les douleurs de l'épine dorsale, la démangeaison, le picotement, le fourmillement, la sensation de froid et d'engourdissement des membres. Les douleurs musculaires qui accompagnent les mouvements volontaires (douleurs qui dépendent, probablement, de l'hyperesthésie des nerfs sensibles des muscles), une démangeaison insupportable dans les mollets, surtout pendant la nuit, ces phénomènes déjà signalés par Hahnemann, Langhammer et d'autres observateurs, sont ceux que les malades accusent le plus fréquemment.

III. — *Troubles trophiques et vaso-moteurs.*

Les troubles trophiques et ceux des vaso-moteurs constituent le caractère distinctif de la paralysie arsenicale. En premier lieu apparaît l'atrophie des muscles, le fait le plus essentiel et le plus important de cette paralysie.

L'atrophie musculaire marche simultanément avec les troubles du mouvement et de la sensibilité et n'atteint que les membres. Elle envahit les muscles fléchisseurs ainsi que les extenseurs ; elle est surtout apparente dans les muscles de la région des nerfs péroniers et radiaux ainsi que dans les muscles inter-osseux, dans le thénar et l'hypothénar. L'atrophie est moins apparente dans les muscles de la face postérieure des mollets et dans les parties internes de l'avant-bras. Plus tard, un mois et demi ou deux mois après l'intoxication, l'atrophie des muscles atteint un haut degré, et, dans les cas graves, elle s'étend non seulement à ceux des mollets et des avant-bras, mais aussi aux muscles des cuisses et des bras. Alors les membres du malade apparaissent très amaigris, et offrent un contraste frappant avec la figure et le tronc dont les muscles ont l'aspect normal. Par suite de cet amaigrissement qui est une véritable atrophie musculaire, les os, leurs épiphyses, les tendons font saillie sous la peau ; les interstices des os se creusent profondément. Très souvent des contractures des muscles fléchisseurs

des extrémités des membres viennent se joindre à l'atrophie et empêchent plus complètement les mouvements volontaires du malade.

Les contractures s'allient à la paralysie grave dans sa dernière phase, dans la période de son plus grand développement et du maximum atrophique. Selon toute probabilité, les contractures sont d'origine centrale paralytique, ou bien le résultat d'une lésion du tissu musculaire, c'est-à-dire organiques : elles ne sont pas spasmodiques. Elles sont surtout accentuées dans les articulations du genou et du coude qui sont fléchies à angle droit.

Dans les rares cas où la contractilité électrique des muscles paralysés et atrophiés a été étudiée, elle a semblé diminuée, comme dans la paralysie saturnine. M. Scolozouboff a pu s'assurer qu'il en est ainsi dans tous les cas graves.

Dans une de ses observations, un mois et demi après l'intoxication, la réaction faradique se trouvait considérablement atténuée dans les muscles atrophiés, tandis que la contractilité galvanique était normale. Plus tard, la réaction faradique disparut complètement dans presque tous les muscles atrophiés, tandis que la réaction galvanique sembla diminuée; elle avait même complètement cessé dans quelques muscles. Dans les extenseurs des jambes, l'excitabilité directe et indirecte était abolie. Pendant la convalescence, les mouvements volontaires du malade se rétablirent plus vite que la contractilité électrique, observation que Duchenne a faite il y a longtemps dans les paralysies périphériques. Plus tard la contractilité galvanique fut abolie mais elle se rétablit avant la contractilité faradique.

L'auteur regrette de ne pouvoir citer un seul cas où la contractilité musculaire ait été observée dès le début de la maladie, et où l'on ait eu l'occasion de noter le moment où elle diminue.

Outre l'atrophie musculaire, on observe encore quelquefois certains troubles trophiques et des vaso-moteurs :

1° L'œdème des pieds et des mains, signalé depuis longtemps dans la première période de la paralysie arsenicale;

2° Une desquamation considérable de l'épiderme, surtout à la plante des pieds et à la peau des jambes;

3° L'abaissement de la température dans l'extrémité des membres; phénomènes indiqués dans l'intoxication aiguë et chronique;

4° La cyanose rougeâtre de la peau des pieds, des mains, des jambes et des avant-bras, qui apparaît ultérieurement, probablement à la suite de la paralysie des vaso-moteurs;

5° Enfin, une sueur presque constante à la paume des mains et à la plante des pieds.

Outre ces phénomènes qu'on peut considérer, sinon comme constants, au moins comme très fréquents, on remarque encore, pendant l'évolu-

tion de la maladie, des éruptions de diverse nature et quelquefois, une teinte violacée des ongles, leur chute, le grisonnement et même la perte des cheveux. (Dioscoride, Hahnemann, Wyss.)

IV. — *Durée et terminaison.*

La paralysie arsenicale, sous cette forme consécutive à l'intoxication aiguë peut durer quelques mois ou même deux ou trois ans.

Pendant ce laps de temps, la nutrition générale n'est pas altérée; l'appétit est bon ; les fonctions cérébrales sont normales ; il n'y a pas de fièvre; les eschares de formation rapide (décubitus aigu) ne se développent pas (les eschares signalées dans quelques myélites). On ne remarque pas de symptômes anormaux dans les organes de la poitrine et de l'abdomen; l'appareil génito-urinaire fonctionne normalement.

La guérison est la terminaison ordinaire de la paralysie arsenicale, mais souvent cette guérison n'est pas radicale. Il reste quelques altérations légères du mouvement et de la sensibilité des extrémités des membres inférieurs.

Pendant la convalescence, c'est la contracture qui disparaît d'abord; le rétablissement des mouvements volontaires vient ensuite; puis les muscles atrophiés commencent à s'épaissir, la force musculaire renaît peu à peu et, enfin, la sensibilité reparait.

Toutefois, pendant longtemps encore, il reste du trouble des vasomoteurs et de la sensibilité.

B. — Paralysies de l'intoxication chronique.

Dans l'intoxication arsenicale chronique, les troubles du mouvement et de la sensibilité se manifestent d'une manière moins accusée que dans l'intoxication aiguë, mais ils sont accompagnés d'un affaiblissement général de la nutrition, qui, ne se présente jamais dans l'empoisonnement aigu.

Les sensations anormales, subjectives prodromiques de l'intoxication aiguë, se développent peu à peu en même temps que les troubles de la nutrition et l'anémie qui en est la conséquence. Les formes légères de la maladie chronique n'ont aucune suite sérieuse et tout se borne à ces symptômes subjectifs. Certains cas s'accompagnent de tremblements; la marche est vacillante et les malades craignent de perdre l'équilibre ; ils ne sauraient travailler, car les objets qu'ils tiennent leur tombent des mains. Dans ces cas, non plus, on ne remarque aucun trouble dans la coordination des mouvements, mais seulement une diminution de la force musculaire et une parésie des membres.

Plus fréquemment que dans l'intoxication aiguë, ces phénomènes sont accompagnés d'éruptions érythémateuses, de rougeurs érysipélateuses du visage, d'œdème des paupières, de l'injection de la conjonctive, etc. Cette forme sans gravité, s'observe chez les sujets qui

ont habité des chambres tapissées de papiers verts et rouges à base arsenicale, chez les ouvrières fleuristes, chez ceux qui ont employé, à forte dose, la solution de Fowler, chez les ouvriers mineurs, chez les femmes qui ont porté des robes de tarlatane verte, etc. La durée de cette paralysie ne se prolonge pas; le plus souvent elle disparaît aussitôt qu'on a supprimé les causes qui l'ont produite et après quelques bains à 28° ou 30° Réaumur.

Étiologie.

Le plus fréquent des empoisonnements, l'intoxication arsenicale, entraîne rarement la paralysie, si l'on s'en rapporte aux journaux périodiques médicaux, qui relatent de nombreux cas d'empoisonnement et enregistrent rarement des observations de paralysie arsenicale.

Les causes de cette rareté sont multiples, et la principale est que, la plupart des empoisonnements aigus se terminant par une mort rapide, les symptômes de paralysie ne peuvent se produire. Les prédispositions individuelles jouent encore un certain rôle. Il s'en faut de beaucoup que chaque intoxication soit suivie de paralysie : de nombreuses observations prouvent la guérison d'empoisonnements aigus qui n'ont été suivis d'aucun symptôme paralytique (on a observé le même fait dans l'intoxication saturnine.)

L'effet du poison saturnin se borne, chez quelques sujets, soit à des coliques et à des douleurs musculaires des extenseurs des avant-bras, soit à des arthralgies, non précédées de coliques, chez d'autres sujets, au contraire, la paralysie se développe immédiatement.

Plus d'un badigeonneur a pu plonger impunément ses mains dans la céruse pendant des années, tandis qu'il a suffi, pour entraîner une paralysie, de faire usage d'une canne à pomme de plomb! Dans l'intoxication saturnine, on a même noté que l'avortement peut avoir lieu, sans qu'il se développe de paralysie chez la mère.

Mais il est probable que la paralysie arsenicale, consécutive à l'empoisonnement aigu, passe inaperçue du médecin, lorsqu'elle se développe peu à peu, après la disparition des phénomènes menaçants de la gastro-entérite, toute son attention ayant été concentrée sur le canal digestif. Il est probable encore que l'origine de ces paralysies est méconnue, le praticien ayant lieu de croire à des symptômes d'un autre genre, se rapportant à l'atrophie musculaire progressive, au rhumatisme; car les symptômes caractéristiques de la paralysie arsenicale sont peu connus.

En Russie, en dehors des cas criminels, c'est l'acide arsénieux qui donne le plus souvent lieu à l'empoisonnement aigu, parce qu'il est fréquemment employé pour détruire les rats et certains insectes, comme la blatte, qui pullule dans les chaumières des paysans; il y a de nombreux accidents par suite de méprises, l'arsenic se trouvant sous la main de personnes ignorantes ou insouciantes. En outre, de

nombreux empiriques, sédentaires ou ambulants, le conseillent contre les fièvres intermittentes, les éruptions cutanées, syphilitiques, etc., aux paysans qui ont la naïveté de les consulter. Il est certain que les paralysies arsenicales sont plus fréquentes en Russie que dans l'Europe occidentale pour toutes ces raisons, et aussi par la facilité avec laquelle on peut se procurer le poison.

Toutes les préparations arsenicales autres que l'acide arsénieux peuvent d'ailleurs déterminer la paralysie.

L'application externe des préparations arsenicales peut aussi causer l'empoisonnement aigu ou la paralysie qui en est la conséquence.

En résumé, l'arsenic peut entrer dans l'organisme par les voies les plus diverses; mais les symptômes qu'il provoque restent les mêmes. La marche de l'intoxication se présente toujours avec le cortège de phénomènes si bien connus depuis longtemps; et, quand la paralysie survient, elle parcourt ses phases soit à la suite de l'intoxication aiguë, soit à la suite de l'empoisonnement chronique, quelle que soit la voie par laquelle le poison soit entré dans l'organisme et quelle que soit la préparation qui le lui ait fourni.

SIÈGE DE LA PARALYSIE ARSENICALE.

Au moment des autopsies des sujets empoisonnés par l'arsenic, les médecins concentrent habituellement toute leur attention sur le canal gastro-intestinal, le foie, les reins, le cœur, tandis que le système nerveux, source du délire, des convulsions, des paralysies, et d'autres phénomènes cliniques, est superficiellement exploré ou bien entièrement négligé.

Les observations cliniques incomplètes, souvent vagues, n'avaient pas permis jusqu'à ces derniers temps de formuler une théorie positive sur l'origine de la paralysie arsenicale. Les médecins allemands la font encore aujourd'hui dépendre, ainsi que les symptômes qui l'accompagnent, d'une lésion des nerfs périphériques et de l'extrémité de ces nerfs, ou bien de la lésion directe et primitive des muscles (Leiden, Eulenburg, etc.); tandis que les savants français, lui assignent comme siège la moelle épinière (Jaccoud, Imbert-Gourbeyre).

Une telle divergence de vues ne peut s'expliquer, si l'on n'admet pas que les auteurs allemands ont négligé d'appuyer leurs hypothèses sur la symptomatologie caractéristique de la paralysie arsenicale.

En effet, les symptômes de cette paralysie se résument en des troubles du mouvement, de la sensibilité, de la circulation et de la nutrition des membres. Ils indiquent des lésions de l'appareil moteur, de l'appareil de la sensibilité, et des centres trophiques des membres.

Mais la paralysie arsenicale apparaissant simultanément dans les quatre membres et les envahissant aussi graduellement que symétriquement, n'est-elle pas l'indice d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière?

Or, il paraît rationnel d'exclure le cerveau et le bulbe comme siège de la paralysie, parce qu'on n'observe aucun des symptômes caractéristiques d'une lésion de ces organes, tels que l'aliénation mentale, une affection des nerfs crâniens, des troubles de la parole, de la déglutition ou de la respiration.

On reste donc en face de deux hypothèses : le siège de la paralysie arsenicale est dans la moelle épinière ou bien dans les nerfs périphériques ou encore dans les muscles.

En se fondant exclusivement sur les symptômes cliniques, est-il possible de localiser le siège de cette paralysie ?

La rapidité et l'intensité de l'atrophie musculaire, des troubles du mouvement et de la sensibilité dans les extrémités même des membres, donnerait le droit de supposer que le processus pathologique se développe primitivement dans la substance contractile des muscles volontaires, et même dans les extrémités des nerfs intra-musculaires. Elle pourrait être une affection primitive et spéciale du tissu musculaire (myopathie, myositis)?

Ces diverses considérations jointes à ce fait qu'il se produit une stéatose immédiate du foie dans l'intoxication arsenicale aiguë, d'après les observations de Zaïkowski, Grohe et Mosler, avaient fait supposer à M. Scolozouboff qu'il retrouverait dans les muscles et dans le foie, sinon la majeure partie, du moins une quantité considérable de l'arsenic absorbé. C'est pour résoudre cette question qu'il entreprit ses nombreuses expériences sur des chiens et des lapins. Précisément, dans ces expériences, la majeure partie du métalloïde s'est trouvée localisée dans le système nerveux central.

Voici, par exemple, les résultats de l'analyse chimique des organes d'un chien, soumis au régime arsenical pendant plus d'un mois :

	POIDS TOTAL de l'anneau arsenical en grammes.	RAPPORT de ces nombres à l'arsenic des muscles = 1.
Pour 100 grammes de muscles frais	0,00025	1,
» » » de foie	0,00271	10,8
» » » de cerveau	0,00885	35,5
» » » de moelle	0,00933	37,3

On voit par cette expérience que l'arsenic s'est surtout localisé dans les centres nerveux, où il a été trouvé à doses 36 et 37 fois plus élevées que dans les muscles, et près de 4 fois plus grande que dans le tissu hépatique[1].

[1] Voir les *Archives de physiologie normale et pathologique*, 2e série, 1875, p. 653.



La recherche chimique de l'arsenic dans les organes de l'homme n'a pas pu être entreprise. Une seule analyse, faite dans le laboratoire de chimie de la Faculté de médecine de Moscou et due au directeur du laboratoire, M. Minder, est relative au cerveau d'un homme empoisonné par l'arsenic et décédé à l'hôpital Sainte-Catherine au bout de 14 jours. M. Minder obtint, en traitant 200 grammesde matière cérébrale, un bel anneau métallique bien que le malade eût vomi dès le début de l'empoisonnement.

Si l'on admet que l'arsenic absorbé par l'organisme, se localise principalement dans le système nerveux central, chez les chiens, les lapins et même chez l'homme, on peut formuler les conclusions suivantes :

1° Les vertiges, les maux de tête, la somnolence, le délire, les vomissements, les convulsions et la paralysie générale, symptômes observés à la suite de l'empoisonnement aigu, dépendent de l'effet immédiat de l'arsenic sur les diverses parties du cerveau et du bulbe;

2° La paralysie arsenicale est d'origine centrale et non périphérique.

Il faut donc en chercher la cause primitive non dans les muscles, ni *probablement* dans les nerfs périphériques, mais dans la moelle épinière.

On est conduit à envisager l'atrophie musculaire non comme un symptôme primitif, mais comme une conséquence de la lésion de la moelle.

La substance grise prend une très grande part au développement de la paralysie arsenicale, c'est ainsi que l'on s'explique les troubles du mouvement et de la sensibilité, ainsi que l'atrophie musculaire.

Il est probable que les faisceaux antéro-latéraux se trouvent également compromis dans le processus pathologique; mais il serait difficile de décider si les contractures dépendent d'une affection des faisceaux latéraux, ou bien si elles proviennent simplement d'un raccourcissement des muscles, résultant de l'atrophie. Les faisceaux postérieurs ne sauraient être atteints, car on n'a jamais observé de troubles dans la coordination des mouvements. Quand les paralytiques voient revenir la faculté du mouvement, ils ne peuvent encore se tenir debout les yeux fermés ; mais ce fait s'explique, sans recourir à l'hypothèse des troubles de coordination, par l'absence de sensibilité dans la plante des pieds.

Quant aux vaso-moteurs, ils sont sans contredit atteints dans la paralysie arsenicale, comme le prouve l'abaissement de la température dans l'extrémité des membres, leur teinte rouge violacé (paralysie des vaso-moteurs), la sueur de la plante des pieds et des mains, l'œdème des pieds, des mollets, des mains et des avant-bras.

Ces divers phénomènes indiquent des troubles de l'innervation des

vaso-moteurs qui passent du centre bulbaire dans les faisceaux antérieurs et latéraux de la moelle.

Enfin, il est encore un caractère distinctif du processus pathologique de la paralysie arsenicale, c'est que la moelle n'est jamais attaquée dans sa totalité. Les nerfs qui sortent de la moelle, dans l'espace compris entre les membres supérieurs et les inférieurs, conservent leur intégrité, puisque la respiration reste normale et que les muscles dorsaux et abdominaux fonctionnent normalement; les organes pelviens ne sont pas atteints non plus, puisqu'on ne constate ni rétention ni incontinence d'urine, et que l'on ne remarque pas de constipation. Ainsi, on n'est pas en présence d'une paralysie complète de la moelle il n'y a que les renflements cervical et lombaire qui soient atteints dans la paralysie arsenicale.

En résumé l'arsenic exerce une influence spécifique sur la moelle épinière ou plutôt sur certaines parties de la moelle, comme la digitale sur les nerfs du cœur, la quinine sur la rate, le seigle ergoté sur les vaso-moteurs et l'utérus, le plomb sur le nerf radial ou, plus exactement, sur les muscles qui dépendent de ce nerf, c'est-à-dire les extenseurs.

M. Scolozouboff avais conclu de ses observations cliniques et de ses expériences que la paralysie arsenicale dépend de la moelle épinière et notamment de la substance grise de la moelle; en d'autres termes il affirmait que cette paralysie est une myélite arsenicale[1].

Le professeur Vulpian partage aussi cette manière de voir, puisque dans ses *Leçons sur les maladies du système nerveux*; *maladies de la moelle*, publiées en 1879, il dit en parlant des myélites d'origine toxique :

« Ces myélites sont encore peu connues et méritent, à cause de leur importance, d'appeler l'attention des médecins. Il en existe cependant quelques faits bien démontrés. »

« Il y a des expériences de M. Scolozouboff qui démontrent la réalité de ces myélites toxiques. Il a observé une paralysie généralisée chez des lapins auxquels on avait administré chaque jour une certaine quantité d'arséniate de soude. L'examen chimique des organes a montré qu'il y avait plus d'arsenic dans la moelle que dans les autres régions des centres nerveux. J'ai fait l'examen microscopique de la moelle d'un de ces lapins, et j'ai constaté une myélite avec destruction des tubes nerveux de la substance blanche et formation de corps granuleux, mais la moelle était dans un mauvais état de conservation et il faut peut être garder quelque doute[2]. »

Les réserves du professeur Vulpian au sujet de l'existence de la lésion anatomique de la moelle, dans la myélite arsenicale, n'ont plus de

[1] Voir à la page 81 le travail publié en russe, à Moscou, par l'auteur.

[2] Voir les *leçons* du professeur, pages 157 et 158.



raison d'être, grâce aux expériences que le docteur Popoff a faites, sous la direction du professeur Merjeewsky, à l'Académie de médecine de Saint-Pétersbourg. M. Popoff s'est proposé de rechercher les altérations anatomiques de la moelle provoquées par les intoxications arsenicale, saturnine et mercurielle. Il a signalé l'hyperémie de la duremère spinale, et l'existence de petits foyers hémorragiques autour du canal central, surtout dans la région antérieure des renflements cervical et lombaire et autour des capillaires de la moelle. Il signale encore l'hyperthrophie, la vacualisation et l'atrophie pigmentaire du cylindre-axe.

Voici les résultats que lui a donné l'examen microscopique de la moelle épinière des animaux mis en expérience :

« L'arsenic, le plomb et le mercure, dans les cas d'intoxication aiguë, provoquent dans la moelle des altérations très nettes, qui, par leurs caractères, doivent être considérées comme des myélites aiguës centrales (polyomyelis acuta).

« Dans les cas d'intoxications plus lentes (certaines des expériences ont eu une durée de 83 à 170 jours), ces altérations ne se bornent pas à la substance grise, elles s'étendent à la substance blanche, en offrant le tableau d'une myélite diffuse généralisée. »

« Le système nerveux périphérique, dans l'intoxication aiguë produite par l'arsenic, le plomb et le mercure, reste à l'état normal [1].

Les conclusions formulées en 1876 sont donc confirmées maintenant par l'anatomie pathologique. On ne peut plus mettre en doute que la paralysie arsenicale soit une myélite toxique, ou plus précisément une *myélite arsenicale*.

Par ses symptômes cliniques, son évolution et sa terminaison, la paralysie arsenicale n'a rien de commun avec les maladies de la moelle épinière, qui dépendent de l'inflammation, des tumeurs, des spondilytes, etc., où les éléments nerveux se trouvent altérés et détruits à la suite d'un ramollissement ou d'une dégénérescence graisseuse. Elle se rapproche du groupe de maladies dont le caractère distinctif consiste dans une altération des cellules motrices de la substance grise de la moelle.

A ce groupe appartiennent les maladies découvertes et décrites en majeure partie par les savants français; et leur caractère spécifique clinique est une atrophie progressive des muscles aiguë ou chronique (amyotrophies spinales).

Le processus pathologique de la paralysie arsenicale a ceci de particulier qu'il se développe rapidement et sur une grande étendue dans la direction verticale de la moelle épinière, attaquant simultanément et symétriquement les membres supérieurs et inférieurs, sans toutefois atteindre les parties intermédiaires dont dépendent les organes pelviens et les muscles du tronc. Une autre particularité de ce processus c'est

[1] Popoff, *Matériaux pour l'étude de la myélite aiguë d'origine toxique*, thèse présentée à l'Académie impériale médicale de Saint-Pétersbourg, 1882.

qu'il aboutit à la convalescence. Aussi faut-il en conclure qu'il n'atteint pas profondément les tissus et qu'il ne détruit pas complètement les éléments nerveux de la moelle, puisque les fonctions de ces éléments se rétablissent au bout d'un certain temps, malgré l'étendue de la paralysie et l'affection profonde du tissu musculaire.

Le processus anatomo-pathologique se distingue des cas typiques et fréquents de myélite, par une moindre gravité et par une altération moins profonde de la moelle épinière; celle-ci n'est pas également attaquée dans toute son épaisseur, mais sur des points, des îlots, par voie de dissémination.

M. Dujardin-Beaumetz donne à ce genre de myélite le nom d'*hyperplastique*, myélite sans ramollissement. Sous ce nom, il comprend ces formes où la moelle épinière paraît normale quant à sa couleur et à sa consistance, mais où l'examen microscopique et même le durcissement dans l'acide chromique montrent une altération plus ou moins intense du tissu interstitiel, ce qui s'annonce par son inflammation et l'épaississement de la névroglie, dont les réseaux se rétrécissent et compriment par suite les éléments nerveux. Westphal, ayant observé une fois la myélite, sous forme de points disséminés, à la suite de variole, l'a décrite sous le nom de myélite aiguë disséminée.

C'est dans ce groupe de myélites, qui n'amènent pas de ramollissement et qui ont une tendance à se disséminer en îlots, qu'il faut classer la paralysie arsenicale. Son tableau clinique ainsi que la restitution *ad integrum*, appuient sérieusement cette manière de voir.

Diagnostic différentiel.

Il est des maladies dont les symptômes se rapprochent de la paralysie arsenicale :

1° La paralysie générale spinale antérieure subaiguë, décrite par Duchenne.

Parfois l'analogie de ces deux maladies est tellement grande qu'il est presque impossible d'établir une différence entre elles.

2° La paralysie générale spinale aiguë de l'adulte, qui, dans son cours, peut avoir beaucoup d'analogie avec la paralysie arsenicale, parce qu'elle est accompagnée de l'atrophie des muscles, de la perte de la contractibilité électrique, et que les organes pelviens restent à l'état normal.

Elle diffère de la paralysie arsenicale par sa marche aiguë, par son développement rapide et spontané, accompagné de fièvre, et, enfin, par la conservation de la sensibilité. Celle-ci, dans la plupart des cas de paralysie arsenicale, se trouve diminuée ou abolie pour le tact, la pesanteur, la température et exagérée pour la douleur.

3° La sclérose latérale aiguë, décrite par le professeur Charcot.

Cette maladie, comme la paralysie arsenicale, présente la paralysie des membres supérieurs et inférieurs, des contractures, et une atro-

phie générale des muscles; elle n'offre aucune affection des organes pelviens, ni le décubitus aigu, et elle n'est pas accompagnée de fièvre.

Mais, dans la sclérose, la sensibilité et la contractilité électriques restent normales; de plus, il ne se présente aucune amélioration et le malade meurt, au bout de 2 à 3 ans, des suites de l'affection du bulbe.

4° La paralysie saturnine peut être confondue avec la paralysie arsenicale, si elle se produit dans les membres inférieurs; toutefois, d'après Tanquerel et Duchenne, c'est là un cas très rare.

En général, la paralysie saturnine est plus accentuée dans les membres supérieurs que dans les inférieurs. En outre l'atrophie n'atteint que les muscles extenseurs des avant-bras (excepté le supinateur), tandis que les fléchisseurs et les interosseux ne sont généralement pas attaqués.

Avec la paralysie arsenicale, au contraire, l'atrophie atteint généralement tous les muscles des membres.

Ces symptômes suffisent pour distinguer ces deux paralysies l'une de l'autre. Il en est d'autres encore spéciaux à la paralysie saturnine, qu'on ne rencontre pas dans la paralysie arsenicale : l'anémie, une nutrition défectueuse, des arthralgies, des obstructions intestinales, des coliques et le liséré grisâtre des gencives.

5° L'atrophie musculaire progressive se distingue bien de la paralysie arsenicale, parce que, dans l'atrophie musculaire progressive, il n'y a pas de paralysie réelle des mouvements. La sensibilité et la contractilité électrique restent normales, excepté dans les muscles atrophiés où elle est quelquefois un peu diminuée.

Pronostic et traitement.

Le pronostic de la paralysie arsenicale est en général favorable. Les parésies, les paralysies et les autres phénomènes nerveux, consécutifs à l'intoxication par certains poisons minéraux, disparaissent presque toujours au bout d'un certain temps, sans laisser de suites.

La paralysie arsenicale guérit radicalement au bout de quelques semaines, à moins qu'elle ne soit compliquée par d'autres affections nerveuses. Des cas graves, il reste parfois des lésions insignifiantes des vaso-moteurs ou de la sensibilité dans les parties périphériques des extrémités des membres.

Le traitement de la paralysie arsenicale est très simple : il se réduit aux bains généraux à 28° ou 30° R., a l'application du courant faradique aux muscles lésés, et du courant continu sur la moelle épinière et sur les nerfs périphériques des membres.

Contre les symptômes douloureux, le fourmillement, l'hypéresthésie, etc., on emploie avec succès les injections de morphine. B.

Le gérant : G. Masson.

Paris. Soc. d'imp. Paul Dupont, 41, rue J.-J.-Rousseau (Cl.). 74.9.84.

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

RECHERCHES SUR LA STRUCTURE DES CORPUSCULES NERVEUX TERMINAUX DE LA CONJONCTIVE ET DES ORGANES GÉNITAUX,

Par **E. SUCHARD.**

(Travail du Laboratoire d'Histologie du Collège de France.)

(PLANCHE XI.)

I

Corpuscules de la conjonctive.

Les corpuscules de la conjonctive découverts par Krause ont été particulièrement étudiés chez le veau et chez l'homme. Je n'ai point l'intention de passer en revue, dans ce mémoire, les recherches de tous les auteurs qui ont décrit ces terminaisons nerveuses. L'historique de cette question se trouve

dans des ouvrages connus, tels que ceux de Krause[1], de Key et Retzius[2], de Merkel[3] et de Schwalbe[4]; mais il est indispensable de résumer rapidement les opinions des histologistes qui ont fixé l'état de la science sur ce point particulier de l'anatomie. On sait aujourd'hui que les corpuscules de Krause se présentent sous une forme différente, suivant qu'on les considère chez le veau et chez l'homme. Krause[5], dans son dernier travail, les décrit dans la conjonctive du veau comme des corpuscules de Pacini simples, et dans celle de l'homme comme des corpuscules de Pacini composés.

Poncet[6], qui s'est occupé plus particulièrement des corpuscules de la conjonctive de l'homme, les considère comme de petites masses de substance finement granuleuse. Chacune de ces masses arrondies serait, d'après Poncet, entourée de cellules et contiendrait, suivant toute probabilité, les dernières ramifications d'un nerf afférent divisé en fibres pâles.

Pour Longworth[7], ces masses granuleuses renfermeraient des noyaux et seraient enveloppées de deux capsules représentant la gaîne de Schwann et la gaîne de Henle du nerf afférent qui, d'après Waldeyer et Merkel, se terminerait dans les cellules du corpuscule. Longworth considère les corpuscules de la conjonctive du veau comme de petits corpuscules de Pacini.

L'étude des corpuscules de Pacini et des corpuscules du tact, en général, ayant été faite à l'aide de méthodes nouvelles par M. Ranvier, aussi bien dans son traité technique d'histo-

[1] KRAUSE, *Die terminalen Körperchen der einfachen sensiblen Nerven*. Hannover, 1860.

[2] *Studien der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes*, 2e partie, 1er fascicule, p. 211-217. Stockholm, 1876.

[3] *Endigungen der sensiblen Nerven in der Haut*. Rostock, 1880.

[4] *Lehrbuch der Anatomie der Sinnesorgane*. Erlangen, 1883.

[5] W. KRAUSE, Die Nervenendigung in der aussern Haut und den Schleimhaüten (*Biologisches Centralblatt*, 15 mai 1884).

[6] PONCET, Recherches critiques et histologiques sur la terminaison des nerfs dans la conjonctive (*Arch. de Physiologie*, 1875, p. 545).

Les conclusions de Poncet ont été admises par Couty (*Thèse d'agrégation*, 1878. Les terminaisons nerveuses dans la peau) et par Renaut (*Annales de Dermatologie*, 1881, II, 208-211).

[7] LONGWORTH, *Archiv. für mikroskopische Anatomie*, t. XI; 1875.

logie que dans ses leçons du Collège de France, j'ai appliqué à l'étude des corpuscules de la conjonctive et des organes génitaux les mêmes méthodes, afin de contrôler les travaux des histologistes précédents.

La conjonctive bulbaire étant, comme on le sait, fixée d'une manière très lâche aux tissus sous-jacents, il est facile d'en détacher des lambeaux sur un animal que l'on vient de sacrifier : on peut alors, comme l'ont fait les anciens auteurs, étaler ces lambeaux sur une lame de verre et les examiner recouverts d'une lamelle dans l'humeur aqueuse de l'animal qui les a fournis, ou encore dans une solution aqueuse faible de soude ou d'acide acétique. Ce mode de préparation permet de voir que chez le veau, les corpuscules de la conjonctive sont ovoïdes, allongés et reçoivent par une de leurs extrémités un nerf à myéline, que chez l'homme ces corpuscules sont arrondis et reçoivent une et souvent deux fibres nerveuses à myéline, qui s'enroulent autour du corpuscule avant d'y disparaître.

L'acide osmique en solution à 1 0/0 permet d'apercevoir des détails plus précis touchant la structure de ces organes. On peut plonger dans ce réactif des fragments de conjonctive, ou bien encore un globe oculaire en totalité (Longworth). Les injections interstitielles d'acide osmique à 1 0/0 employées par Poncet donnent aussi de très bons résultats ; enfin, — et cette méthode réussit particulièrement chez l'homme, — des lambeaux de conjonctive bulbaire enlevés sur un œil aussi frais que possible, étalés sur une lame de verre et exposés pendant une heure aux vapeurs d'acide osmique fournissent des préparations très démonstratives. La conjonctive du veau étant très épaisse et les corpuscules qu'elle renferme étant situés souvent assez profondément, c'est-à-dire à une certaine distance au-dessous de l'épithélium de revêtement, des coupes parallèles à la surface de la membrane deviennent nécessaires. Ces coupes, qui sont faciles à obtenir lorsqu'on achève par l'action successive de la gomme et de l'alcool le durcissement produit par l'acide osmique, sont lavées soigneusement à l'eau, puis colorées à l'aide du picro-carminate d'ammoniaque ou de la purpurine ; elles sont ensuite montées en préparations

persistantes dans la glycérine additionnée d'acide formique, ou, si elles sont colorées à la purpurine, dans la résine d'Ammar après avoir été déshydratées par l'alcool à 36°, l'alcool absolu, et éclaircies par l'essence de girofle. Pour la conjonctive de l'homme dont les corpuscules sont placés immédiatement sous l'épithélium, les coupes ne sont pas nécessaires. Il suffit d'enlever par le raclage l'épithélium de revêtement des lambeaux de conjonctive qui, comme il a été dit plus haut, ont été exposés aux vapeurs d'acide osmique; ces fragments de membrane lavés à l'eau sont alors faciles à colorer à l'aide du picro-carminate d'ammoniaque ou de la purpurine.

Ces différents procédés m'ont permis de vérifier, sur les corpuscules de la conjonctive du veau, l'opinion des auteurs que j'ai cités plus haut et de constater comme eux que ces organes sont de petits corpuscules de Pacini, auxquels aboutit un nerf formé d'une seule fibre à myéline. Les gaines lamelleuses du nerf se continuent avec les premières capsules conjonctives du corpuscule, de manière à constituer à ce dernier un petit système de deux ou trois lamelles. Le centre du corpuscule est occupé par une massue interne qui ressemble beaucoup à celle de certains corpuscules de Herbst. Cette massue, formée de tissu conjonctif à fibres très fines, fournit au nerf sa dernière enveloppe. La cavité centrale de la massue est tapissée de cellules dont on voit facilement les noyaux sur des coupes perpendiculaires à l'axe du corpuscule; on distingue aussi ces noyaux par transparence dans les corpuscules que l'on obtient en totalité dans des coupes parallèles à la surface de la conjonctive. La fibre nerveuse qui aborde toujours le corpuscule par l'un de ses pôles, perd sa gaine de myéline en pénétrant dans la massue interne et se termine par un petit renflement dans cette massue à l'extrémité diamétralement opposée à celle par laquelle elle y était entrée. Je n'insiste pas sur la description de ces organes, car elle ne ferait que confirmer celles de Longworth, de Key et Retzius et de Schwalbe, ainsi que le montre la figure 1 de la planche XI. J'ajouterai seulement que ces petits corpuscules présentent presque toujours, ainsi que cela est figuré

sur le dessin, un ligament intercapsulaire assez long qui se perd dans le tissu conjonctif ambiant.

Les corpuscules de la conjonctive de l'homme sont d'une étude plus difficile que ceux de la conjonctive du veau. Les préparations obtenues en fixant la membrane à l'aide de l'acide osmique montrent très bien le trajet des fibres nerveuses à myéline, leurs divisions partant toujours au niveau d'un étranglement annulaire, l'enroulement de ces nerfs autour du corpuscule dans lequel ils se perdent. On peut aussi, à l'aide de cette méthode, constater que les masses granuleuses qui constituent ces corpuscules renferment des cellules dont les noyaux se colorent en rouge sous l'influence du picro-carminate d'ammoniaque; mais, comme l'acide osmique colore en gris pâle les fibres sans myéline, le contenu du corpuscule apparaît, ainsi que l'a indiqué Poncet, sous la forme d'une masse grisâtre finement granuleuse. J'ai fait représenter, figure 2, un de ces corpuscules, fixé par l'action de l'acide osmique. L'inspection de ce dessin, qui ressemble beaucoup à ceux de Poncet, de Longworth, d'Axel Key et Retzius, et de Krause, ne permet de tirer aucune conclusion au sujet du mode de terminaison du nerf dans le corpuscule; mais on peut voir, ainsi que l'a soutenu Poncet contrairement à Ciaccio [1] et à d'autres auteurs, que le corpuscule est entouré de cellules et non pas de capsules analogues à celles des corpuscules de Pacini.

Pour compléter l'étude de ces organes, j'ai employé la méthode de l'or, suivant le procédé du chlorure d'or bouilli avec l'acide formique indiqué par M. Ranvier [2]. Les fragments de conjonctive bulbaire ainsi traités sont faciles à débarrasser, par le raclage, de leur épithélium, et on voit alors que chacun des corpuscules renferme un réseau inextricable de fibres sans myéline. Je passe sur l'enroulement du nerf autour du corpuscule, disposition bien connue [3], pour arriver à la ter-

[1] Ciaccio, *Memorie dell' Academia delle Scienze dell' Instituto di Bologna.* Ser. III, t. IV, fascicule 4, 1874.

[2] Ranvier, *Traité technique d'histologie*, page 826.

[3] Rouget a insisté particulièrement sur ce détail. Rouget, Mémoire sur les corpuscules nerveux qui se rencontrent à l'origine des nerfs sensitifs dans les papilles de la peau et des muqueuses (*Archives de Physiologie*, 1868).



minaison de ce nerf. Il est difficile d'étudier ce dernier détail de structure sur les gros corpuscules de la conjonctive de l'adulte, dans lesquels les arborisations nerveuses sont excessivement compliquées; mais, en prenant de jeunes sujets, comme l'a fait M. Ranvier pour les corpuscules de Meissner de la peau des doigts, il est facile de trouver dans la conjonctive des corpuscules en voie de développement dont la forme est plus simple. Ces corpuscules simples existent, autant que je l'ai pu constater, non seulement chez des enfants, mais encore chez de jeunes sujets de 18 ou 20 ans. Ceux que j'ai fait représenter figures 3, 4 et 5, ont été pris dans la conjonctive d'un jeune homme de 20 ans. On peut voir facilement, lorsque la membrane est convenablement dorée, que la fibre nerveuse afférente, après avoir perdu sa gaîne de myéline en pénétrant dans le corpuscule, forme en se divisant deux ou trois petits rameaux terminés en boutons. Ces extrémités terminales, arrondies ou ovalaires, sont situées entre les cellules de la masse du corpuscule; on peut trouver, dans une même préparation, de ces corpuscules à tous leurs stades de développement, ainsi que le montrent les figures 3, 4 et 5. Les divisions nerveuses augmentent de nombre à mesure que le corpuscule augmente de volume; puis elles se compliquent, et certains bouquets terminaux sont embrouillés au point de figurer un véritable lacis que le dessin a peine à rendre fidèlement. Cependant, l'examen des préparations obtenues par la méthode de l'or montre bien nettement que les parties grises de la masse granuleuse décrite par les auteurs, qui n'ont eu à leur disposition que l'acide osmique, ne sont pas autre chose que des fibres nerveuses très fines dépourvues de myéline et se terminant en boutons entre les cellules du corpuscule.

Les corpuscules de Krause de la conjonctive de l'homme me semblent donc devoir être considérés comme de petits corpuscules du tact ou de Meissner; ils présentent, comme ces derniers, des bouquets nerveux dont les branches se terminent par de petits renflements entourés de cellules qui, dans les corpuscules volumineux, sont repoussées à la périphérie,

au lieu que dans les corpuscules plus petits ces cellules occupent généralement plusieurs points de la masse de l'organe.

II

Corpuscules des organes génitaux.

Ces corpuscules, décrits autrefois par Fick[1], Kœlliker, Krause, Finger et Bense[2], ont été surtout étudiés ces dernières années par Krause, Merkel, Axel Key et Retzius. Tous ces histologistes ont décrit dans les organes génitaux de l'homme (muqueuse du gland et du clitoris) des corpuscules plus gros que ceux de Meissner de la pulpe des doigts.

Axel Key et Retzius ont signalé et figuré chez le lapin des corpuscules de Pacini modifiés, qui seraient, d'après eux, des corpuscules composés de plusieurs de ces petits organes en massue que l'on rencontre dans la conjonctive du veau. D'après ces auteurs, le nerf unique du corpuscule s'enroulerait plusieurs fois sur lui-même avant de former des massues terminales entourées comme le nerf de deux capsules conjonctives superposées et englobant en même temps toutes les parties constituantes du corpuscule.

Pour Krause[3], qui, pour tout ce qui a trait aux corpuscules génitaux du lapin, admet les conclusions d'Axel Key et Retzius, les corpuscules génitaux de l'homme doivent être considérés comme des groupes de ces corpuscules sphériques que l'on trouve dans la conjonctive.

Merkel[4], qui compare les uns aux autres tous les corpuscules nerveux terminaux, regarde ceux des organes génitaux de l'homme et du lapin comme des corpuscules du tact; les nerfs du corpuscule, au lieu de se terminer en boutons,

[1] Fick, *Lehrbuch der Anatomie des Menschen*. Leipzig, 1845.

[2] Pour tout ce qui a trait à l'historique, voir : Axel Key et Retzius, *Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes;* IIe partie; Stockholm, 1876; et G. Schwalbe. *Lehrbuch der Anatomie der Sinnesorgane*. Erlangen, 1883.

[3] W. Krause, Ouvrages cités.

[4] Merkel, *loco citato*.



comme le veulent Key et Retzius, par des extrémités effilées ou des réseaux comme l'indique Izquierdo[1], aboutiraient, d'après Merkel, à des cellules nerveuses qu'il désigne sous le nom de cellules tactiles.

J'ai cherché à contrôler ces observations à l'aide de la méthode de l'acide osmique et de celle du chlorure d'or. Chez l'homme, j'ai trouvé, aussi bien à la base des papilles de la muqueuse du gland que dans ces papilles elles-mêmes, de gros corpuscules qui, sur mes préparations obtenues par coupes, ressemblent beaucoup à des corpuscules de Meissner composés et très compliqués. Ces corpuscules, dont la forme et le volume sont bien indiqués par les auteurs, reçoivent plusieurs fibres à myéline qui, en y pénétrant, perdent leur myéline et se ramifient de manière à figurer un réseau nerveux inextricable, dessiné en fibres noires et variqueuses sur les préparations obtenues par le procédé de l'or bouilli avec l'acide formique. Les dernières branches de division de ces rameaux nerveux se terminent par de petits renflements de la même manière que dans les corpuscules de Meissner de la peau du doigt (*fig.* 6). A la périphérie du corpuscule, et souvent dans son intérieur, se trouvent des cellules dont les noyaux sont faciles à voir dans les préparations à l'acide osmique, colorées ensuite par le picro-carminate d'ammoniaque (*fig.* 7). Les fibres sans myéline forment, dans ces dernières préparations, une masse granuleuse occupant le centre du corpuscule.

Dans les organes génitaux du lapin, j'ai retrouvé, à l'aide de la méthode de l'acide osmique, les corpuscules allongés décrits par Key et Retzius. Quand on les étudie après avoir, comme l'ont fait ces auteurs, dissocié le tissu conjonctif qui les contient, on les obtient entourés de plusieurs couches de cellules dont les noyaux se colorent facilement sous l'influence du picro-carminate d'ammoniaque ou de la purpurine. Il est difficile de savoir, en examinant ces préparations, si ces cellules appartiennent à un système de capsules analogues aux

[1] Izquierdo, Beitrage zur Ketniss der sensiblen Nerven. *Thèse de Strasbourg*, 1879.



capsules des corpuscules de Pacini; mais, en étudiant ces mêmes corpuscules sur des coupes de la muqueuse des organes génitaux obtenues après durcissement des tissus par l'acide osmique, colorées ensuite au picro-carminate d'ammoniaque et conservées dans la glycérine formiquée, on ne retrouve plus d'apparence de capsules (*fig*. 8). Il n'y aurait donc pas là, d'après cette dernière observation, de capsules conjonctives proprement dites, mais plutôt des cellules aplaties et peut-être une lame très mince de tissu conjonctif dépendant du tissu voisin ou des gaînes du nerf afférent.

En traitant par la méthode du chlorure d'or bouilli avec l'acide formique des fragments de la muqueuse des organes génitaux du lapin (gland du pénis, clitoris) et en pratiquant ensuite des coupes de ces tissus, on retrouve sur ces coupes les mêmes corpuscules. Les fibres nerveuses qui s'y rendent abordent le corpuscule par un de ses pôles et y forment des rameaux très nombreux après avoir perdu leur gaine de myéline. Ces rameaux se divisent à leur tour et chacune de leurs branches de division se termine par un petit renflement, ainsi que cela s'observe dans les corpuscules de Meissner (*fig*. 9). L'examen de mes préparations me porte donc à penser que les nerfs de ces corpuscules se ramifient au lieu de s'enrouler sur eux-mêmes, comme l'ont figuré Axel Key et Retzius. Les dessins publiés par ces histologistes représentent d'ailleurs des préparations obtenues par l'action de l'acide osmique, méthode qui, pour des terminaisons nerveuses aussi compliquées, ne donne, comme on le sait aujourd'hui, que des résultats insuffisants.

J'ai trouvé, en outre, comme tous les histologistes que je viens de citer, un grand nombre de corpuscules de Pacini, de forme et de volume variables, dans la muqueuse des organes génitaux du lapin. J'ai fait représenter un de ces corpuscules figure 10; il est analogue à ceux que l'on rencontre dans le mésocôlon du chat nouveau-né. La fibre nerveuse, colorée en noir dans la préparation obtenue par la méthode de l'or, se termine dans la massue centrale sous la forme d'un bâtonnet allongé et variqueux.

Les observations que j'ai pu faire me portent donc à admettre :

1° Dans la conjonctive du veau, des corpuscules de Pacini, ainsi que l'ont annoncé la plupart des histologistes qui se sont occupés de la question ;

2° Dans la conjonctive de l'homme, des corpuscules arrondis semblables aux corpuscules de Meissner ;

3° Dans la muqueuse des organes génitaux de l'homme, des corpuscules de Meissner composés, remarquables par leur volume et les réseaux des nerfs qui s'y terminent ;

4° Dans la muqueuse des organes génitaux du lapin, des corpuscules allongés, mais se rattachant, selon toute apparence, au type général des corpuscules du tact ou de Meissner ;

5° Dans cette même muqueuse du lapin, un grand nombre de corpuscules de Pacini, de forme et de volume variables.

Dans ces différents corpuscules, qui tous peuvent être rattachés à des types simples, la terminaison des nerfs se fait, suivant la loi générale, par des extrémités libres situées entre des éléments cellulaires[1].

[1] Je n'ai pas étendu mes recherches à d'autres animaux. Tout ce qui a trait à la topographie des organes que j'ai décrits et à l'anatomie comparée de ce sujet, est indiqué dans plusieurs mémoires connus, tels que celui de Jobert : *Etudes d'anatomie comparée sur les organes du toucher chez différents mammifères, oiseaux, poissons et insectes.* Paris, 1872.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE XI.

Fig. 1, 440 diamètres.

Corpuscules de la conjonctive du veau compris dans une coupe parallèle à la surface de la membrane qui a été fixée par l'acide osmique, durcie par l'action successive de la gomme et de l'alcool. La coupe a été colorée au picro-carminate d'ammoniaque et conservée dans la glycérine additionnée d'acide formique. Le ligament intercapsulaire est interrompu au point où il pénètre dans les tissus voisins.

Fig. 2. 500 diamètres.

Corpuscule de Krause de la conjonctive de l'homme. — Le fragment de conjonctive qui le renferme étalé rapidement sur une lame de verre a été fixé

par les vapeurs d'acide osmique, débarrassé par le raclage de son épithélium de revêtement, coloré au picro-carminate d'ammoniaque et conservé dans la glycérine additionnée d'acide formique.

Fig. 3. 600 diamètres.

Corpuscule de Krause de la conjonctive d'un jeune homme de vingt ans après l'action du chlorure d'or bouilli avec l'acide formique. La fibre nerveuse est colorée en noir; les cellules du corpuscule se voient à côté des terminaisons du nerf.

Fig. 4. 560 diamètres.

Corpuscule de la conjonctive du même sujet et de la même préparation, mais plus développé, on distingue encore les cellules; les ramifications de la fibre nerveuse sont plus nombreuses.

Fig. 5. 500 diamètres.

Corpuscule de la même préparation arrivé à son degré complet de développement. Les terminaisons nerveuses très nombreuses sont moins distinctes ainsi que les cellules.

Fig. 6. 500 diamètres.

Corpuscule de la muqueuse du gland de l'homme. — Le tissu a été traité par la méthode de l'or (procédé du clorure d'or bouilli avec l'acide formique). La préparation est obtenue par coupe. Les fibres nerveuses et leurs terminaisons sont colorées en noir.

Fig. 7. 500 diamètres.

Corpuscule de la même muqueuse pris sur une coupe obtenue après durcissement des tissus par l'acide osmique, colorée ensuite par le picro-carminate d'ammoniaque, conservée dans la résine d'Ammar. La fibre nerveuse à myéline s'enroule sur elle-même avant d'aborder le corpuscule dans lequel elle pénètre pour se perdre dans une masse granuleuse. Les noyaux se voient sur toute la surface du corpuscule.

Fig. 8. 500 diamètres.

Corpuscule de la muqueuse du clitoris du lapin pris dans une coupe faite après durcissement des tissus par l'acide osmique et conservée dans la glycérine acide.

Fig. 9. 500 diamètres.

Corpuscule de la muqueuse du gland du lapin traité par la méthode de l'or et pris dans une coupe de cette muqueuse.

Fig. 10. 100 diamètres.

Corpuscule de Pacini de la muqueuse du gland du lapin traité par la méthode de l'or et isolé par dissociation du tissu conjonctif ambiant.

II

MICROTOME DE ROY PERFECTIONNÉ

Par **L. MALASSEZ.**

(Travail du Laboratoire d'histologie du Collège de France.)

Depuis plus d'un an et demi, nous nous servons au laboratoire d'histologie du Collège de France, d'un microtome qui nous a rendu de très grands services [1] ; c'est un microtome de Roy [2] perfectionné.

L'instrument de Roy se compose : 1° d'une lame métallique à peu près rectangulaire, placée de champ, et solidement fixée sur une planchette en bois servant de pied ; cette lame est destinée à supporter d'une part les appareils qui doivent maintenir les objets à couper, de l'autre ceux qui doivent fixer et guider le rasoir. 2° Les appareils destinés à maintenir les objets se vissent à l'un des angles supérieurs de cette lame ; ce sont : pour les tissus durs ou durcis, un mors à branches parallèles que l'on serre au moyen de deux vis à pression et, pour les tissus à congeler, une simple plaque métallique au-dessous de laquelle on vaporise de l'éther. Comme on le voit, ce sont les objets à couper qui restent immobiles dans ce mi-

[1] Il a été présenté déjà à la Société de biologie (séance du 23 juin 1883) après plusieurs mois d'essai ; mais la description qui en a été donnée était quelque peu écourtée, et quelques modifications nouvelles ont été apportées depuis.

[2] Il n'est pas question ici de celui décrit dans le *Journal of Physiology*, vol. II, 1879-80, p. 19 ; mais de l'instrument que l'on construit à Cambridge et qui est déjà un perfectionnement de celui indiqué dans les *Arch. f. mikr. Anat.*, 1881, v. 19, p. 137.

crotome. 3° Le bord vertical opposé de la lame rectangulaire est muni de deux écrous placés à une certaine distance l'un de l'autre, et à travers lesquels passe à frottement dur une vis micrométrique assez épaisse qui se trouve ainsi placée verticalement. 4° Au voisinage de son extrémité supérieure, cette vis traverse d'abord une roue dentée qui lui est solidement fixée, puis l'extrémité d'une manette qui est au contraire mobile sur elle. Cette manette porte un encliquetage à double effet pouvant agir sur la roue dentée ; il en résulte qu'en donnant à la manette un mouvement de va-et-vient, on fait tourner la vis dans un sens ou dans l'autre suivant qu'agit l'un ou l'autre côté de l'encliquetage, et l'on peut ainsi la faire monter ou descendre, de la quantité que l'on veut. 5° Cette vis supporte par ses deux extrémités, au moyen d'une articulation sur pointes, le montant d'une sorte de potence métallique à l'extrémité de laquelle se fixe le rasoir. Cette potence porte-rasoir peut donc recevoir deux sortes de mouvements: elle peut pivoter sur la vis et par conséquent s'approcher ou s'éloigner de la lame verticale et de l'objet à couper; puis, entraînée par la vis, elle peut monter ou descendre. Une manette qui s'articule à pivôt sur le montant de la potence, permet d'exécuter facilement le mouvement de va-et-vient. 6° Le bras de la potence arrive jusqu'au niveau du pince-objet ou de la plaque à congélation, et là se termine par une extrémité aplatie sur laquelle se place le rasoir, à plat, le tranchant dirigé en dehors et plus ou moins perpendiculaire au bras de la potence. Il en résulte que si la potence a été placée contre la lame verticale et qu'on vienne ensuite à l'en écarter, le rasoir pourra en passant couper les pièces placées dans la pince ou sur la plaque à congélation; puis, cette première section étant faite, il suffira de remettre la potence à son point de départ contre la lame verticale, puis d'abaisser légèrement la vis micrométrique en la tournant un peu, pour qu'en écartant la potence à nouveau, on obtienne une coupe dont l'épaisseur sera plus ou moins considérable, selon que la vis micrométrique aura été plus ou moins descendue. 7° Le rasoir posé à l'extrémité de la potence, ainsi qu'il a été dit plus haut, se fixe au moyen d'une sorte de mors qui embrasse son dos

à peu de distance du manche et que l'on serre solidement au moyen d'une vis à pression. On peut se servir de n'importe quel rasoir, et, grâce à un dispositif très simple, modifier leur position dans trois sens différents : (*a*) La vis pouvant aller et venir dans une fenêtre longitudinale que présente l'extrémité de la potence, on peut l'approcher plus ou moins de la pièce à couper et, avec elle, le mors et le rasoir. (*b*) Le mors et ses accessoires pouvant tourner autour de la vis de serrage comme axe, on peut placer le tranchant du rasoir plus ou moins perpendiculairement à la potence, autrement dit l'incliner à volonté sur la ligne de mouvement; de façon qu'il coupe soit en pressant, soit en glissant. (*c*) On peut enfin faire pénétrer sous le dos du rasoir une lame métallique en forme de coin, et lui donner par conséquent une inclinaison plus ou moins considérable sur le plan de section, afin qu'il coupe en mordant peu ou beaucoup.

Ce qui caractérise plus particulièrement ce microtome c'est que le rasoir est emporté par un mouvement circulaire[1], lequel est obtenu par un pivotage sur pointe. Le mouvement circulaire a évidemment un grand inconvénient, c'est qu'un tranchant rectiligne ne peut agir de la même façon à tous les moments de la section ; car, au fur et à mesure qu'il avance dans la coupe, il forme avec la ligne de mouvement un angle de moins en moins aigu; autrement dit, il coupe en glissant de moins en moins. A ce point de vue, il est donc inférieur aux microtomes du type Rivet, dans lesquels l'action du tranchant est constante d'un bout à l'autre de la coupe. Mais, en revanche, grâce au pivotage sur pointe, ce mouvement est d'une régularité parfaite et à chaque coupe le tranchant repasse forcément par les mêmes points qu'à la coupe précédente; aussi n'est-il pas nécessaire de prendre avec lui autant de précautions qu'avec les microtomes à glissement; il est donc d'un maniement plus facile et plus sûr.

Et comme, en résumé, les défauts résultant du mouvement

[1] Servel, de Montpellier, avait eu, bien avant Roy (*Archives de Physiologie*, 1874, p. 972-974), l'idée d'un tel mouvement; mais l'exécution pratique en était moins parfaite. M. Tatin avait également commencé, sur les indications de Ranvier, un microtome à mouvement circulaire, qui est resté inachevé.

circulaire n'ont vraiment d'inconvénient que pour les tissus exceptionnellement délicats et fragiles; comme cet instrument répond fort bien aux besoins habituels de l'histologie normale ou pathologique, je le considère comme le meilleur microtome que nous ayons actuellement pour un laboratoire public. C'est pourquoi j'ai été heureux d'apporter à sa construction, comme à son mode d'emploi un certain nombre de modifications dont la plupart étaient destinées à un autre instrument non encore construit; j'espère l'avoir ainsi rendu plus commode et plus pratique encore.

1° J'ai commencé par augmenter la longueur de l'instrument de façon que le mouvement circulaire qui entraine le rasoir appartienne à un cercle plus grand et que les défauts de section que je viens de signaler se trouvent ainsi quelque peu atténués.

2° Il est très utile que les pièces à couper puissent être orientées à volonté, ce que ne permet pas le microtome de Roy. On a déjà obtenu cet effet avec grand succès en montant la pince-objet sur deux axes perpendiculaires l'un à l'autre, comme dans une suspension à la Cardan; mais c'est d'une construction assez compliquée, quand l'on veut obtenir une grande fixité; aussi j'ai préféré l'articulation à genou qui est beaucoup plus simple et très suffisamment précise pour les usages auxquels peut répondre ce microtome. Voici comment je l'ai réalisée : les faces internes des branches de la pince-objet ont été creusées en gouttière et les objets à couper sont placés, nous allons voir comment, dans un tube métallique dont la partie supérieure, destinée à être saisie par les mors de la pince, a extérieurement la forme d'un segment de sphère. Les pinces étant peu serrées, on pourra donner au tube métallique, et par conséquent à la pièce qu'il soutient, telle inclinaison qu'on voudra; en les serrant fortement, on pourra fixer solidement le tube dans la position choisie (*fig.* 1). Afin de faciliter le placement et le serrage du tube métallique porte-pièce, j'ai fait remplacer la pince à branches parallèles de Roy par une pince à articulation; celle-ci se serre au moyen d'une

vis qui, placée à l'extrémité des branches, s'articule sur l'une d'elles et pénètre dans une fourche que présente l'autre.

Les objets sont fixés dans le tube au moyen d'une pièce

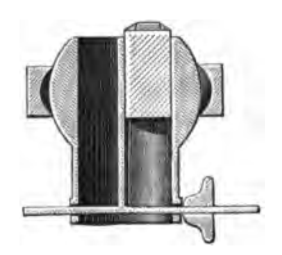


Fig. 1.

métallique en forme de T renversé; les deux branches horizontales traversent librement et de part en part le tube à sa partie inférieure; tandis que la branche verticale monte jusqu'à son extrémité supérieure et peut aller et venir d'un côté à l'autre du tube. L'une des branches horizontales est de section carrée en forme de règle, afin que la branche verticale ne puisse se mouvoir que dans un seul plan. L'autre branche est en forme de vis et porte un écrou dans la partie qui fait saillie hors du tube; en tournant celui-ci on peut donc serrer solidement un objet entre le côté correspondant du tube et la branche verticale. Celle-ci a dans ce but la forme d'une gouttière verticale dont la concavité est dirigée du côté où se fait la pression, et présente des rainures horizontales qui empêchent l'objet de glisser[1].

Si la pièce à couper est suffisamment dure et peut supporter des pressions sans danger pour elle, il suffit de la serrer dans cette sorte d'étau à branches parallèles; sinon on la placera dans une substance ayant à peu près sa consistance: enclavement dans des morceaux de carotte ou de navet, de moelle de Chine, de sureau ou de ferdinanda, de foie ou de cerveau durcis, enrobage dans des mélanges à base de cire ou de

[1] J'ai fait construire aussi un microtome à main, dans lequel les pièces à couper sont maintenues par le même système; c'est alors la platine qui descend ainsi que cela a lieu dans l'ancien microtome de James Smith (V. Harting, *Das Mikroskop*, édit. 1866, p. 410 et dans d'autres plus récents).

parafine, dans de la gélatine, du savon, du collodion ou de la colloïdine; on peut encore la coller sur un morceau de liège, de bois ou de métal que l'on serre alors dans le porte-objet, à la hauteur que l'on veut et autant qu'il est nécessaire.

Le collage me paraît, en général, supérieur aux autres procédés de fixation parce qu'il est très simple, qu'il ne risque pas de comprimer les pièces ou de les cuire, qu'il permet de coller sur le même morceau et de couper facilement plusieurs pièces différentes à la fois. Je préfère le collage sur bois parce que cette substance résiste mieux que le liège à la pression de la pince et à celle du rasoir, qu'elle n'a pas besoin d'être autant serrée que le métal pour ne pas glisser; cependant dans le cas où la pièce est très plate, ou qu'elle doit être coupée complètement, je ne colle pas celle-ci directement sur le bois, ce qui serait dangereux pour le rasoir, mais sur un disque mince de liège collé au préalable sur le morceau de bois.

Ce qui m'a paru le plus commode sont de petits cylindres de bois, dont on peut avoir un grand nombre, et de diamètre très divers en rapport avec les largeurs diverses des pièces à couper. Il ne faut pas employer de bois résineux qui saliraient l'alcool. La surface sur laquelle est collée la pièce ne doit pas être polie, mais rugueuse, afin de donner plus de prise à la substance collante employée; ce sera, par exemple, de la colle liquide à froid des papetiers, laquelle se durcit facilement dans l'alcool, et si la pièce a été enrobée, la matière même d'enrobage : cire, paraffine, etc.

Je n'insiste pas, ce sont là des moyens bien connus des histologistes, je ne fais que les rappeler; je recommanderai seulement de ne pas trop faire saillir les objets enclavés, enrobés ou collés, au-dessus des parties qui les maintiennent, afin qu'ils aient le plus de fixité possible et que sous la pression du rasoir ils ne cèdent ni ne ressautent.

J'ai modifié aussi le mode d'attache des pinces à l'appareil; celles-ci, dans le microtome de Roy, étaient fixées au moyen d'une vis ordinaire, en sorte qu'il fallait se servir d'un tournevis pour les ôter et les remplacer par la plaque à congélation; c'était assez long et peu commode en raison de la position donnée à la vis. J'ai simplifié cette opération en faisant placer

sur la lame verticale une vis à demeure, munie d'un écrou à main, et en disposant de telle sorte le montant de la pince et celui de la plaque à congélation qu'ils viennent embrasser la vis et puissent être serrés facilement et solidement avec l'écrou.

3° Le système employé par Roy pour fixer le rasoir est très ingénieux; son seul défaut est que dans certaines positions le rasoir se trouve en porte à faux sur son support; le constructeur du nouvel appareil, M. Stiassnie, a évité cet inconvénient en faisant poser le rasoir, non plus directement sur la potence, mais sur une petite plaque de cuivre qui est traversée par la vis, et la suit dans tous ses mouvements avec le mors de pression et le coin d'inclinaison [1].

Nous avons vu que le rasoir coupait en pressant de plus en plus, au fur et à mesure qu'il avançait dans la coupe, ce qui était un inconvénient pour les tissus mous et fragiles. J'ai cherché à y remédier. Cet effet est dû à ce que le mouvement communiqué au rasoir est circulaire, tandis que son tranchant est rectiligne et constitue une tangente par rapport à la ligne de mouvement. Il fallait évidemment modifier la forme du tranchant et faire qu'elle appartienne, non à un cercle, car on serait tombé dans l'inconvénient inverse et le rasoir aurait coupé en glissant de plus en plus, mais à une ligne spirale, qui seule peut donner le même angle d'inclinaison sur la ligne de mouvement aux différents moments de la coupe; l'on conçoit de plus que selon les éléments de cette spirale, cet angle sera plus ou moins considérable, autrement dit, le tranchant coupera en glissant ou en pressant plus ou moins. J'ai tout d'abord fait construire [2] un rasoir en spirale tel que pour un glissement de dix centimètres, le tranchant pénétrait de deux centimètres et demi environ dans les tissus, ce qui correspond à un angle de 14° à peu près; de plus, il était disposé

[1] Cette façon de fixer les rasoirs à été appliquée sur mes conseils aux microtomes du type Rivet et a donné d'excellents résultats.

[2] M. Nachet a fait autrefois un microtome dans lequel les sections étaient produites par un disque à bords tranchants et en spirale. Robin, *Traité du microscope*, 1871, p. 252-253.

de façon que, posé sur la potence, le tranchant avait une inclinaison de 5° environ sur le plan de coupe. Les résultats obtenus ont été excellents et cependant j'hésite à recommander l'emploi exclusif de tels rasoirs. Et d'abord, ils ne peuvent servir que juste dans les conditions pour lesquelles ils ont été construits; si, par exemple, il est nécessaire de les faire mordre davantage sur la pièce et qu'on veuille dans ce but les incliner davantage sur le plan de coupe, ils vont en raison même de leur forme courbe, couper la pièce en produisant une surface concave; si l'on voulait, au contraire, les faire mordre moins, on aurait une surface convexe. Il faudrait donc, pour bien faire, avoir autant de rasoirs de formes spéciales qu'on peut avoir de principaux genres différents de coupes à faire; c'est évidemment chose possible; ainsi j'en ai un second pour les tissus mous qui fait un angle de 7° sur la ligne de mouvement et un angle de 2°,5 sur le plan de coupe; mais ce serait justement se priver d'un des grands avantages de ce microtome qui est de pouvoir s'utiliser avec quelque rasoir que ce soit, avantage considérable pour un laboratoire public. Et, puisque les droits sont suffisants pour les besoins habituels de l'histologie normale et pathologique, il n'y aurait lieu d'appliquer les spirales que pour les quelques cas spéciaux que j'ai dits. J'ajouterai, enfin, que ces rasoirs sont moins faciles à repasser, affiler et polir que les droits.

4° L'épaisseur des coupes s'obtient dans le microtome de Roy en tournant plus ou moins la manette de la vis micrométrique; il n'y a aucun dispositif qui permette de mesurer la quantité dont on a tourné la vis et fait descendre le rasoir, de déterminer par conséquent l'épaisseur exacte de la coupe; cela est laissé à l'habileté de l'opérateur, donc un peu au hasard. Pour remédier à cet inconvénient, il eût été facile d'adopter un des systèmes de réglage existant déjà dans d'autres microtomes, un cadran avec une aiguille indicatrice par exemple; mais j'ai préféré que l'épaisseur des coupes fût déterminée automatiquement par le seul fait du va et vient du rasoir, ce qui a l'avantage de supprimer une des préoccupations de l'opérateur et de permettre une bien plus

grande rapidité d'action. Or voici ce que nous avons imaginé pour ne rien changer d'important à l'appareil et pour qu'on puisse s'en servir comme auparavant, si on le préférait.

La manette qui commande la vis micrométrique s'applique contre un butoir placé sur la lame verticale qui sert de support à tout l'appareil, et on l'y maintient à l'aide d'un ressort que l'on place ou ôte à volonté. Le butoir est placé de telle sorte que, quand le porte-rasoir est ramené dans sa position de départ contre la lame verticale, celui-ci pousse la manette de la vis micrométrique d'une quantité égale à la valeur d'un cran de la roue dentée; aussi, quand commence le mouvement de section et que le porte-rasoir s'éloigne de la lame verticale, le ressort ramène la manette dans sa position première contre le butoir, et un cran se déclanche ; en sorte qu'au mouvement suivant du porte-rasoir celui-ci pourra agir de nouveau et de la même façon que précédemment sur la vis micrométrique; et ainsi de suite. Dans les premiers appareils construits, le pas de la vis micrométrique n'était que de 1 millimètre, en sorte que l'abaissenent était de 1/50e de millimètre seulement. L'expérience m'ayant montré que cet abaissement était parfois trop considérable, la vis micrométrique a maintenant un pas de 1/2 millimètre; la roue dentée présentant toujours 50 dents, l'abaissement produit à chaque mouvement, à chaque déclanchement d'un cran, est donc de 1/50e de 1/2 millimètre, c'est-à-dire de 1/100e de millimètre.

Il est inutile avec ce microtome d'obtenir des coupes plus fines, mais il est nécessaire d'en obtenir de plus épaisses. Afin de ne pas compliquer le dispositif très simple que je viens de décrire, j'ai modifié uniquement le procédé opératoire. Si, en effet, on produit un abaissement de 1/100e de millimètre par le seul fait de ramener le rasoir à sa position de départ, il suffira de recommencer un mouvement de section, puis, quand la manette sera revenue s'appliquer contre le butoir et qu'un cran de la roue dentée se sera dégagé, de ramener la potence à sa position de départ, pour déterminer un nouvel abaissement de 1/100e de millimètre; ce qui fera, avec le précédent, un abaissement total de 2/100e, en sorte que la coupe faite maintenant aura une épaisseur de 2/100e. En ramenant trois fois

de suite le porte-rasoir à sa position de départ avant de faire la coupe, on aurait de même une coupe de 3/100e; quatre fois de suite, une coupe de 4/100e, et ainsi de suite. Il faut, bien entendu, disposer la pièce et le rasoir de telle sorte que celui-ci n'atteigne pas la pièce pendant les manœuvres susdites. Ce procédé est on ne peut plus rapide et commode; il est vrai qu'il ne permet pas d'obtenir des coupes d'épaisseur comprises entre ces multiples de 1/100e de millimètre, mais c'est fort inutile, cette échelle d'épaisseurs répondant à tous nos besoins[1].

5° Faire les coupes dans l'eau ou l'alcool est souvent très utile, quand, par exemple, les coupes sont très fragiles et qu'on risque de les déchirer en les enlevant du rasoir, quand encore on a besoin d'un grand nombre de coupes; car, n'ayant pas à les transporter une à une du rasoir dans l'eau ou l'alcool, on économise beaucoup de temps. Afin d'obtenir cet effet, la lame verticale qui porte d'une part les objets à couper, de l'autre la vis micrométrique et le porte-rasoir n'est plus vissée sur la planchette qui lui sert de pied; elle est montée sur trois pieds. L'un d'eux, celui situé au niveau de la vis micrométrique, est maintenu seulement par un verrou à ressort, qu'on peut ouvrir en pressant sur un bouton situé sur la planchette, ce qui permet de dégager ce pied à volonté. Les deux autres situés du côté opposé, sur une pièce d'équerre avec la lame verticale, s'articulent au moyen de charnières avec la planchette; en sorte que, l'autre pied étant dégagé, on peut soulever tout l'appareil en le faisant tourner autour d'eux et le placer dans une position verticale. La pièce à couper se trouve alors portée en bas, et comme le bord maintenant inférieur de la lame verticale a été fortement échancré, il est facile de faire plonger cette pièce dans un baquet rempli d'eau ou d'alcool. Les baquets que j'ai

[1] Ce microtome est le premier, je crois, qui ait permis d'obtenir des coupes automatiquement. Depuis, la maison Verick a appliqué ce même mécanisme d'automatisme à un microtome dérivé de celui de Rivet. J'apprends aussi par le *Zeitschr. f. Mikroskopie* (1884 p. 241 et 244), que MM. Reichert et Bœcker ont également rendu automatiques, le premier un microtome à glissement semblable à celui de Zeiss; le second, son propre microtome.



fait faire sont très allongés afin de ne pas gêner les mouvements de va-et-vient du rasoir, tout en n'exigeant pas l'emploi d'une trop grande quantité de liquide (*fig.*2)[1].

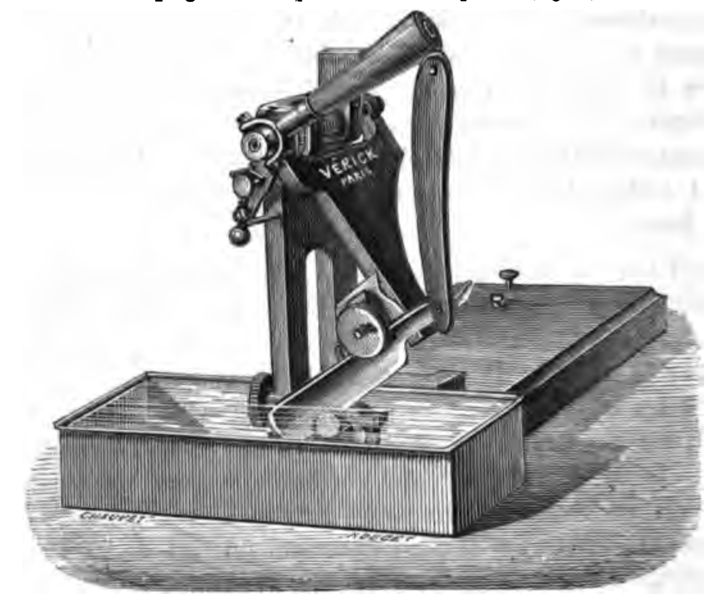


Fig. 2.

Dans cette nouvelle position, on peut, bien entendu, faire encore les coupes automatiquement; l'on voit alors à chaque passée du rasoir, une coupe se détacher de la pièce, nager un peu dans le liquide et tomber ensuite au fond du vase. Avec un peu d'habitude, on peut aller extrêmement vite et obtenir ainsi en très peu de temps, un très grand nombre de coupes parfaitement régulières. Puis, si s'étant servi d'alcool, on veut transporter les coupes dans l'eau, il suffit de décanter l'alcool; les coupes s'accumulant dans l'angle inférieur du baquet, on n'a plus alors qu'à tremper cet angle dans un vase rempli d'eau pour que le transport de toutes les coupes soit fait d'un seul coup et sans risque de les abîmer. Cette manière d'opérer donne de si bons résultats, elle est si commode

[1] Cette même disposition a été appliquée par M. Stiassnie, successeur de M. Vérick, à un microtome à glissement.

et si rapide, que je l'emploie presque toujours, alors même que les pièces à couper ne sont pas très fragiles et que je n'ai pas besoin d'un grand nombre de coupes; je ne saurais trop la recommander.

6° J'ai à peine modifié la plaque à congélation, j'ai seulement fait placer au-dessous d'elle un réservoir métallique qui est en continuité avec elle et qui est muni d'un petit conduit; ainsi que cela existe déjà dans plusieurs microtomes à congélation par l'éther. Si l'on se sert de ce liquide pour produire le froid, on laisse ouvert le petit canal et on le met en communication par un tube en caoutchouc avec un flacon destiné à recevoir l'éther non vaporisé. Si l'on emploie le chlorure de méthyle, ainsi que je l'ai conseillé, on ferme, au contraire, le conduit avec un petit coin en bois, de façon que le chlorure non vaporisé reste dans le réservoir; car ce liquide s'évaporant de lui-même très rapidement continue à produire du froid qui se communique à la plaque à congélation par les parois du réservoir.

Je préfère le chlorure de méthyle à l'éther, parce qu'étant volatil à la température et à la pression ordinaires, il s'échappe spontanément du vase qui le contient, à la façon de l'eau de Seltz, et l'on n'a pas besoin de se servir de vaporisateur; parce qu'il produit pour les mêmes raisons un froid beaucoup plus considérable, en sorte que l'on peut congeler davantage, en moins de temps et avec moins de liquide des pièces plus considérables; de plus, les pièces restent congelées plus longtemps, ce qui permet de pratiquer un plus grand nombre de coupes de suite. Je n'ai pas constaté d'ailleurs que ces congélations intenses altérassent plus les tissus que celles produites par l'éther [1].

[1] Ainsi que l'ont démontré Axel Key et C. Retzius (*Biologische Untersuchungen*, 1882, t. II, p. 150-153), les cristaux de glace qui se produisent dans les tissus plus ou moins congelés y déterminent des systèmes de fentes dont on ne s'aperçoit pas toujours une fois les tissus dégelés; pour s'en rendre bien compte, il faut fixer les coupes par des fixateurs, par l'acide osmique par exemple, avant qu'elles ne soient dégelées. L'effet est très saisissant quand on opère sur une simple solution de gélatine congelée.



Les vapeurs de chlorure sont, paraît-il, moins dangereuses que celles d'éther ; mais, en raison de la haute tension de cette substance, il faut manier avec précaution les vases qui la contiennent, éviter avec soin les chocs et la chaleur. Les fabricants de produits chimiques fournissent le chlorure de méthyle soit dans des siphons de verre de un litre, analogues à ceux d'eau de Seltz, soit dans des grands vases cylindriques en cuivre contenant plusieurs litres ; ces derniers, fermant plus hermétiquement, gardent mieux le chlorure, ils ne risquent pas de se briser, mais ils sont peu maniables et très chers ; aussi je me sers habituellement de siphons en verre. Le mieux serait évidemment d'avoir des siphons en cuivre de un litre ; je n'ai pas encore pu en obtenir.

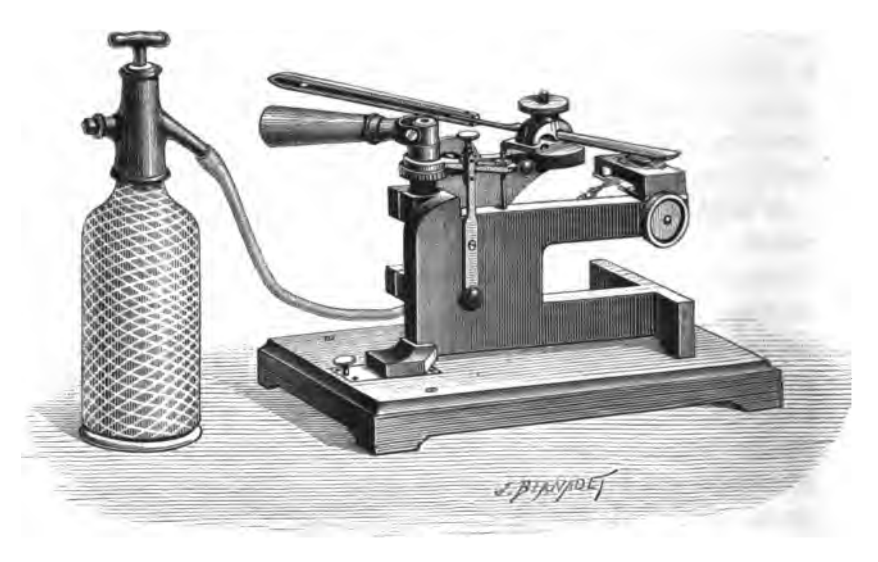


Fig. 3.

Quel que soit le vase choisi, il faut faire ajouter au bec un tuyau d'étain de 25 à 30 centimètres de long que l'on recouvre d'une substance isolante, d'un tube de caoutchouc épais, par exemple, et qui se termine par un petit ajutage en cuivre de 1 millimètre 1/2 d'ouverture au plus. Pour congeler, on recourbe le tube de façon que l'ajutage soit dirigé

du côté de la face inférieure de la plaque à congélation (*fig.* 3); puis on ouvre doucement le robinet, un jet de vapeur et de liquide se précipite et la pièce commence presque aussitôt à se geler; mais il faut refermer le robinet au bout de peu de temps, bien avant que la congélation ne soit complète, parce que le froid met un certain temps à se communiquer et que le liquide en excès resté dans la boîte et s'évaporant continue à en produire. Si, par hasard, ce premier jet ne suffisait pas, on en lancerait un second également modéré et de courte durée. Avec les congélations au chlorure de méthyle, les pièces étant, en général, fortement gelées, il faut attendre un peu avant de commencer à couper, il faut aussi faire lentement les premières coupes, afin que le rasoir coupe tout en dégelant légèrement les tissus à son contact; puis, au fur et à mesure que la pièce se dégèle, on coupe les pièces de plus en plus rapidement.

On doit prendre pour la congélation au chlorure de méthyle, les mêmes soins qu'avec l'éther; ainsi, il est bon que les coupes de tissus frais soient fixées aussitôt dégelées, ou, ce qui vaut mieux, fixer les pièces avant de les geler et les couper. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de les laisser dégorger dans un grand bain d'eau au sortir du liquide fixateur, surtout si c'est l'alcool qu'on a employé, car il empêcherait la congélation; pour plus de sûreté et de rapidité, on peut placer les pièces sortant de ce liquide dans un grand bain d'eau tiède. Au lieu de congeler les pièces immédiatement au sortir du bain d'eau, il vaut mieux aussi les laisser quelque temps encore dans une solution sirupeuse de gomme arabique (Pritchard [1]), ou dans du sirop de sucre (Hamilton [2]), ou dans une solution tiède de gélatine (Sollas, de Dublin [3]). Ces diverses substances congelées possèdent en effet une dureté moindre que celle de la glace et se prêtent mieux aux coupes fines; les cristaux seraient aussi plus fins et les dé-

[1] PRITCHARD cité par RUTHERFORD (*Journ. of Anat. and physiol.*, 1875-1876, t. X, p. 178-185).

[2] HAMILTON (*Journ. of Anat. and physiol.*, 1878, t. XII, p. 253-260).

[3] SOLLAS (*Quatr. journ. of microsc. science*, 1884, p. 163-164).

chirures produites, par conséquent moindres. Je me sers habituellement d'une solution de gomme arabique.

J'ai dit plus haut comment les coupes devaient être faites avec le chlorure. Si elles se roulent et qu'on veuille l'empêcher on peut, suivant les conseils de Rutherford, mouiller au préalable le rasoir avec un peu de solution de gomme; la coupe alors reste fixée sur la lame et s'y étale en se dégelant. Les coupes une fois faites sont enfin reçues dans de l'eau salée ou alcoolisée, ou simplement bouillie. Si on les recevait dans de l'eau ordinaire qui contient toujours une assez grande quantité d'air en dissolution, on verrait les coupes se couvrir d'un grand nombre de très petites bulles d'air dont il serait très difficile de se débarrasser; il faudrait alors plonger les coupes dans de l'eau fraîchement bouillie qui absorberait les bulles en peu de temps.

Le microtome de Roy, modifié comme je viens de le dire, est très avantageux pour couper les pièces congelées, parce qu'en raison de sa rapidité d'action, il permet de faire un très grand nombre de coupes de suite. C'est là surtout qu'il est nécessaire de couper automatiquement et qu'il est bon de placer l'appareil vertical une fois la congélation produite, comme s'il s'agissait de couper dans l'alcool; seulement, on ne doit mettre dans le baquet qu'une assez petite quantité d'eau salée, alcoolisée ou bouillie, de façon que le liquide ne touche ni la pièce, ni même la plaque à congélation ou son réservoir. Et alors, si la pièce est suffisamment gelée, si le mouvement de section est assez rapide, les coupes restent gelées et tombent d'elles-mêmes dans le baquet comme le feraient des coupes d'un tissu sec; sinon, elles restent collées au rasoir, d'où on les projette facilement dans le liquide à l'aide d'un pinceau ou simplement du doigt, soit une à une, soit plusieurs à la fois.

Il est encore une autre manière d'opérer et qui pourra rendre de grands services; la pièce, une fois congelée sur la plaque, est renversée dans un baquet d'alcool refroidi et coupée dans ce liquide; on obtient alors des coupes qui ne se roulent pas et qu'on ne risque plus de déchirer en les transportant du rasoir dans le liquide; et, si ce sont des pièces

fraîches qui ont été congelées, elles se trouvent fixées du même coup. Avec les fortes congélations données par le chlorure de méthyle, on réussit avec de l'alcool très peu refroidi, avec de l'alcool par exemple qui est resté quelques heures au dehors par un temps d'hiver, et qui est loin d'être à 0°; on réussirait de même avec tout autre liquide qui, bien entendu, n'abîmerait pas le rasoir.

Je dois, en terminant, indiquer deux sortes de dérangements qui peuvent arriver au microtome de Roy, perfectionné ou non, et auxquels il est facile de remédier soi-même :

1° Il peut arriver que le mouvement de va-et-vient de la manette de la vis micrométrique ne puisse plus faire monter ou descendre celle-ci; la vis suivant la manette dans toutes ses allées et venues. Si l'appareil est disposé pour faire les coupes automatiquement, on voit, lorsqu'après avoir été poussée par la potence la manette est ramenée par le ressort contre le butoir, la vis qui avait été entraînée avec la manette revenir avec elle et remonter, par conséquent, de la quantité dont elle était descendue. Si le déclanchage est en bon état, et il est facile de s'en assurer, cet accident est dû à ce que la vis micrométrique n'est plus assez serrée dans les écrous qu'elle traverse et qui la supportent, pour résister au léger effort que nécessite le déclanchage de la roue dentée. Pour y remédier, il suffira donc de resserrer quelque peu les vis des écrous.

2° Les coupes pour une avancée égale de la vis micrométrique peuvent se trouver d'épaisseur très inégale, il arrive même que le rasoir ne morde pas. Cet accident, si la pièce et le rasoir sont solidement fixés, il faudra donc s'en assurer, est dû à ce que l'articulation à pivot qui attache le porte-rasoir à la vis micrométrique s'est relâchée et qu'il s'y produit des ballottements ; on pourra d'ailleurs le vérifier en fixant d'une main le corps de l'instrument, la lame verticale, et en secouant de l'autre la potence. Pour faire disparaître cet accident, il suffira de resserrer un peu la vis qui constitue le pivot inférieur de cette articulation.



III

DÉVELOPPEMENT DES ÉLÉMENTS DE LA MOELLE ÉPINIÈRE DES MAMMIFÈRES,

Par **W. VIGNAL.**

(Travail du laboratoire d'histologie du Collège de France.

(Planches XII, XIII, XIV, XV, XVI.)

(*Suite et fin.*)

Dans la seconde partie de ce mémoire, comme dans la première partie, après avoir donné une description générale de l'aspect d'une coupe de la moelle d'embryons de divers âges nous poursuivrons jusqu'à la naissance le développement des cellules nerveuses, puis nous examinerons l'évolution des tubes nerveux de la moelle et des cellules de la névroglie.

Moelle d'un embryon de mouton de 17 centimètres de long. — Moelle d'un embryon de 24 centimètres de long. — Moelle d'un embryon humain de 6 mois. — Moelle d'un embryon humain de 7 mois. — Moelle d'un embryon humain de 8 mois. — Moelle d'un embryon à terme.

Moelle d'un embryon de mouton de 17 centimètres de long.

Nous étudierons à présent la moelle d'un embryon de mouton long de 17 centimètres, qui correspond comme développement à un fœtus humain âgé de 4 mois.

La coupe transversale de la moelle d'un embryon de cet âge, faite sur une pièce traitée par le mélange d'acide osmique et d'alcool et colorée ensuite par le picro-carminate d'ammoniaque, montre de suite que la moelle a beaucoup augmenté de volume, elle mesure, en effet, plus de 1 millimètre 8/10, suivant son diamètre antéro-postérieur, tandis qu'elle n'en avait que 9/10 de millimètre dans un embryon long de 10 centimètres.

Le canal central a continué à diminuer de grandeur, il se présente alors sous la forme d'une étroite ouverture ovalaire plus étroit près de la scissure postérieure que du côté de l'antérieure; à cette extrémité, on remarque toujours le cône de cellules épithéliales à longs prolongements, que nous avons déjà signalé dans les moelles plus jeunes, précédemment décrites; dans tous les autres points ce canal est bordé par une couche simple de cellules épithéliales.

La substance grise paraît être formée, dans sa plus grande portion du moins, par des cellules assez développées au milieu desquelles les cellules nerveuses se voient fort nettement, car elles tranchent au milieu les autres par la manière intense dont elles absorbent l'osmium et le carmin, elles sont réunies en trois groupes. Les deux premiers, le groupe antérieur et le groupe latéral, nous les connaissons déjà pour les avoir vus dans les moelles décrites plus haut; le troisième vient de faire son apparition, il se trouve situé proche des côtés du canal de l'épendyme; quoiqu'il n'occupe pas encore exactement la place qu'il aura dans la suite, il me paraît être le groupe de cellules nerveuses qui se trouvent dans la colonne de Clarke.

La corne postérieure est toujours formée par des cellules qui paraissent plus jeunes que celles de la corne antérieure, sa direction oblique en dehors, par rapport aux scissures, est plus accentuée encore que précédemment.

Enfin dans la substance blanche, on remarque un plus grand nombre de cellules que dans l'embryon de 10 centimètres. Les septas que la pie-mère envoie dans cette substance sont aussi plus nombreux et on les aperçoit assez facilement.

Quoique les scissures soient beaucoup plus profondes que

précédemment, elles n'ont pas augmenté proportionnellement de longueur. En effet, si on mesure sur une moelle de cet âge, premièrement la longueur existant entre l'extrémité antérieure du canal de l'épendyme et le haut de la scissure antérieure, puis la longueur de la scissure antérieure, et qu'on répète la même opération avec la scissure postérieure, on verra que l'allongement des cornes antérieures et postérieures joue à présent un rôle important dans la formation des scissures.

Cellules nerveuses. — Dans une dissociation d'un fragment de substance grise, on ne retrouve presque plus d'éléments embryonnaires, et la grande majorité des cellules qu'on aperçoit peuvent être classées, soit parmi les cellules nerveuses, soit parmi les cellules de la névroglie, soit enfin parmi les cellules épithéliales. Les cellules nerveuses paraissent être, surtout si on compare une dissociation d'une moelle de cet âge avec une d'un âge plus jeune, excessivement nombreuses; on en rencontre quelques-unes très jeunes, d'autres qui le sont moins, mais toutes, même les plus développées, ont, sauf en ce que leur protoplasma est plus volumineux et en ce qu'elles présentent presque toutes un plus grand nombre de prolongements, le même aspect que celles que nous avons déjà décrites dans la moelle d'un embryon long de 10 centimètres.

La seule différence vraiment notable, qui se révèle dans la structure intime des cellules nerveuses les plus grosses est que le prolongement de Deithers est beaucoup plus net, on le distingue facilement, grâce à son homogénéité, des autres prolongements.

J'ai examiné la moelle d'un fœtus humain de 4 mois, mais comme ce fœtus n'était pas absolument frais, je n'ai pu faire que des coupes de sa moelle, car les éléments étaient trop altérés, pour qu'on pût les étudier sur des dissociations; la moelle de ce fœtus présentait, du moins dans sa grosse structure (la seule que j'ai pu étudier), un aspect semblable à celui que je viens de décrire dans la moelle d'un embryon de brebis, long de 17 centimètres.

Moelle d'un embryon de mouton de 24 centimètres de long.

La moelle d'un embryon de mouton de 24 centimètres de long, qui correspond comme développement à celle d'un fœtus humain de 5 mois et demi, offre sur une coupe transversale d'une pièce, qui aura été traitée par le mélange d'acide osmique et d'alcool, un aspect si caractéristique qu'il est toujours facile de la reconnaître une fois qu'on l'a vue.

Son volume, d'abord, est devenu, surtout dans le sens transversal; beaucoup plus considérable en effet, elle mesure dans ce sens plus de $2^{mm},6$, tandis que dans l'embryon de brebis de 4 mois et demi que nous avons étudié précédemment, elle n'a que $1^{mm},80$, en même temps son aspect se rapproche beaucoup plus de celui de l'adulte, car, par suite du développement considérable qu'ont pris les faisceaux antérieurs, le canal de l'épendyme est situé moins antérieurement que précédemment; il occupe presque sa position définitive. Les faisceaux latéraux ont aussi cru et la corne latérale commence nettement à se dessiner. Le canal de l'épendyme, toujours ovalaire, occupe un espace relativement peu considérable; il possède toujours à sa partie antérieure le cône de cellules épithéliales à longs prolongements, que la méthode employée pour fixer la moelle met si magnifiquement en relief, qu'il masque presque les fibres commissurales antérieures, qu'on ne distingue, qu'en portant avec soin son attention sur ce point.

Les scissures sont complètement formées, et la pie-mère envoie dans la substance blanche des septas qu'on voit fort nettement.

Les deux cornes sont devenues très distinctes l'une de l'autre, la corne postérieure possède des éléments bien développés, au milieu desquels les cellules nerveuses tranchent d'une façon fort nette, par la façon intense dont elles se colorent. Les cellules nerveuses situées au voisinage du canal de l'épendyme qui formeront la colonne de Clarke sont devenues, à cette époque, très nettes.

La corne postérieure a subi une évolution considérable,

car seule sa portion la plus antérieure est encore composée d'éléments embryonnaires qui se détachent fort clairement, grâce à la façon intense dont ils se colorent, tandis que la portion antérieure de cette corne est formée d'éléments bien développés, au milieu desquels on aperçoit quelques petites cellules nerveuses d'un aspect plus jeune, que celles des cornes antérieures.

La substance blanche renferme un nombre considérable de fibres à myéline, surtout dans les faisceaux antérieurs et latéraux, quelques-unes mêmes se voient dans la corne antérieure, si pour les mettre en relief on a fixé un tronçon minime de moelle par une solution pure d'acide osmique.

Cellules nerveuses. — Les cellules nerveuses qu'on voit dans la dissociation d'une moelle de cet âge sont presque toutes très grandes; elles ont de nombreux prolongements, elles renferment un noyau volumineux, dans lequel se montre toujours fort nettement un nucléole très brillant; leur forme est tout à fait celle des cellules adultes, mais elles n'enont pas encore la constitution, car le protoplasma qui les forme offre deux aspects principaux : dans l'un, évidemment celui des cellules les moins avancées, il renferme de nombreuses granulations assez volumineuses, réfringentes, qui diminuent de volume dans les prolongements; dans l'autre, qui est certainement celui des cellules se rapprochant le plus de l'état adulte, les granulations protoplasmiques sont moins réfringentes et en même temps, on commence à apercevoir dans l'intérieur du protoplasma, mais surtout à sa surface, une striation vague, encore mal définie, qui se montre soit dans toute la cellule, soit seulement dans quelques points. Cette striation semble être due à ce que quelques-unes des granulations ont une tendance à se fusionner les unes avec les autres.

Le prolongement de Deithers se distingue nettement des autres prolongements par son homogénéité et sur des coupes d'un fragment de moelle traité par l'acide osmique pur, on voit qu'il se couvre, à une certaine distance de son point d'émergence hors de la cellule, d'une couche de myéline.

Les cellules des cornes postérieures sont moins développées; on les distingue généralement assez facilement des autres, grâce à leur forme qui se rapproche presque toujours plus ou moins du fuseau; elles sont semblables, au point de vue de la structure, à celles des cornes antérieures de la moelle d'un embryon de mouton de 17 centimètres. Ce fait n'a rien d'étonnant, car nous avons toujours vu que les cornes postérieures se développaient moins rapidement que les antérieures.

Jusqu'ici nous avons décrit presque uniquement, l'aspect qu'offre la moelle et les cellules nerveuses dans des embryons de brebis, car les fœtus humains âgés de moins de 6 mois, que nous avious pu nous procurer étaient trop rares et nullement assez frais, pour que nous puissions les prendre comme objet d'étude; mais à partir du sixième mois jusqu'à la naissance, il est relativement facile de se procurer des embryons humains offrant les conditions nécessaires à cet ordre de recherches. Aussi, maintenant que nous sommes arrivés à avoir à décrire ce qu'on observe chez des embryons de brebis, correspondant comme âge à des fœtus humains de 6, 7, 8 et 9 mois, nous les abandonnerons, pour faire porter nos descriptions sur la moelle d'embryons humains.

Moelle d'un embryon humain âgé de 6 *mois.*

La plus jeune moelle d'un embryon humain, que nous ayons eu suffisamment fraiche, pour qu'il fût possible de considérer les éléments, comme n'ayant pas encore subi d'altérations cadavériques, est une moelle d'un embryon humain de 6 mois.

Sur une coupe transversale, elle ne présente pas un aspect notablement différent de celui d'une moelle d'un embryon de brebis, long de 24 centimètres, sauf en ce que les cornes paraissent occuper relativement un espace moins considérable, ce qui est dû au développement des faisceaux de substance blanche et en ce que la corne latérale est moins marquée; aussi, après avoir signalé cette légère différence, pensons-

nous qu'il est inutile de décrire l'aspect d'une coupe de la moelle de cet embryon.

Cellules nerveuses.— Les cellules nerveuses sont, surtout dans les cornes antérieures, bien développées, elles ont de longs prolongements parmi lesquels on reconnaît toujours facilement le prolongement de Deithers ; elles ne montrent généralement qu'un vague indice de striation, et encore cet aspect n'existe généralement pas dans toute la cellule, mais seulement dans une partie. Cette striation est due à l'arrangement des granules qui se trouvent dans leur protoplasma et non pas à de véritables fibrilles (*fig.* 28 et 29). Les cellules des cornes postérieures sont moins développées, leur protoplasma est plus mou, elles sont semblables dans leur constitution intime aux cellules que nous avons décrites dans la moelle pe l'embryon de mouton, long de 17 centimètres.

Moelle d'un embryon humain de 7 mois.

L'aspect général, sur une coupe transversale de la moelle d'un embryon humain âgé de 7 mois, ne diffère pas sensiblement de celui que présente une moelle d'adulte ; en effet, les scissures sont nettement développées et elles paraissent avoir atteint toute leur profondeur, la forme de la substance grise, sauf en ce que la corne latérale est à peine marquée, et qu'il serait difficile de la reconnaître, si sa place n'était indiquée par un groupe de cellules nerveuses (*fig.* 33), est semblable à celle de l'adulte. La colonne de Clarke que, jusqu'à cet âge, il n'était possible de reconnaître que par les cellules qui se trouvaient à sa place, est à présent nettement dessinée par la disposition et le trajet des fibres nerveuses qui s'y trouvent. Dans la corne postérieure, on voit très distinctement les cellules sensitives ; elles paraissent moins bien développées que celles des autres groupes, car non seulement leur volume est toujours plus petit que celui des cellules de la corne postérieure, mais leur protoplasma paraît plus mou.

Les deux commissures, l'antérieure et la postérieure, sont nettement marquées. Les longues fibres qui, dans les moelles

précédemment examinées partaient des cellules épithéliales situées à la partie inférieure du canal de l'épendyme, pour aller s'insérer sur le repli de la pie-mère, qui se trouve logé dans la scissure antérieure, ont disparu et les fibres commissurales se voient avec la plus grande netteté.

La commissure postérieure renferme de nombreuses cellules de la névroglie, au milieu desquelles on aperçoit quelques fibres nerveuses. Lorsqu'on examine la formation de cette commissure dans une série de jeunes embryons compris entre le deuxième et le septième mois, on se rend facilement compte, comme du reste nous l'avons déjà dit plus haut, qu'elle se forme par la transformation des cellules épithéliales bordant la partie supérieure du canal de l'épendyme en cellules de la névroglie. On observe relativement à la constitution de cette substance chez les batraciens anoures les faits suivants :

La commissure antérieure est formée uniquement sauf dans un point très limité de sa partie supérieure par des cellules de la névroglie ne contenant aucune fibre ou élément nerveux, et la partie supérieure du canal de l'épendyme est bordée par elles; les cellules épithéliales qui couvrent les côtés et le bas de ce canal s'arrêtent brusquement lorsqu'elles arrivent à la commissure antérieure (*fig.* 53).

Le canal de l'épendyme de l'embryon humain de 7 mois est devenu relativement très petit, il est cependant encore d'un volume considérable, si on le compare à celui de la moelle adulte. Il est bordé d'une rangée fort régulière de cellules épithéliales à cils vibratiles. La substance blanche paraît bien développée, surtout dans les cordons antérieurs ; dans les latéraux et les postérieurs, elle l'est beaucoup moins et renferme un grand nombre de fibres sans myéline.

Si on traite une tranche peu épaisse d'une moelle de cet âge par une solution d'acide osmique à 1 0/0 pendant vingt-quatre heures et qu'on en fasse des coupes très minces, on verra qu'il existe, dans la substance grise de la corne antérieure, un grand nombre de fines fibres à myéline, qui paraissent partir des groupes de cellules de cette corne pour se diriger vers la substance blanche, dans la direction des racines

antérieures, ce sont les prolongements de Deithers des cellules nerveuses, qui se recouvrent de myéline pour aller se perdre dans les racines antérieures.

Cellules nerveuses.— Les cellules des cornes antérieures ont pris beaucoup de développement; leurs prolongements se ramifient souvent et leur protoplasma présente un aspect ferme et solide; les granulations qui se trouvent dans le protoplasma formant tout le corps de la cellule et celui des prolongements sont devenues beaucoup plus petites et plus réfringeantes; elles sont dans la grande majorité des cellules disposées en longues chaînes fibrillaires, qui s'étendent même presque toujours dans tout le corps cellulaire et dans les prolongements eux-mêmes. Entre ces rangées de granulations, on voit dans la grande majorité des cellules se développer, soit par place, soit dans tout le corps de la cellule, de fines fibrilles qui ne s'étendent cependant jamais dans les prolongements.

Le prolongement de Deithers est plus homogène que les autres; cependant son aspect n'est pas aussi tranché que dans les cellules adultes.

Le noyau de ces cellules est volumineux, sombre, absorbe vivement les matières colorantes qui se fixent admirablement sur lui; il renferme généralement un assez grand nombre de granulations, parmi lesquelles on distingue toujours un nucléole brillant; rarement ce nucléole possède un nucléolule, comme c'est le cas ordinaire pour les cellules de la moelle adulte.

Les cellules des cornes postérieures, sauf leur forme qui est différente, ressemblent tout à fait dans leur structure intime aux cellules que nous avons décrites dans les cornes postérieures de la moelle d'un embryon de brebis, long de 25 centimètres, c'est-à-dire qu'elles sont formées, par un protoplasma renfermant de grosses granulations peu réfringentes, et que ces granulations montrent une tendance manifeste à se disposer en séries longitudinales.

Moelle d'un embryon humain de 8 mois.

Sur une coupe transversale, l'aspect de la moelle d'un embryon humain de 8 mois est si sensiblement le même, que celui de la section transversale de la moelle d'un fœtus humain de 7 mois, que nous venons de décrire, qu'il nous paraît inutile de refaire notre description. Nous nous bornerons à dire que la corne latérale s'accuse un peu plus, et que les cellules de la colonne de Clarke et de la corne postérieure sont aussi un peu plus visibles qu'elles ne l'étaient au septième mois.

Cellules nerveuses. — Le protoplasma des cellules nerveuses des cornes antérieures paraît avoir considérablement augmenté de densité, les granulations qui s'y trouvent sont encore plus fines et plus réfringentes qu'auparavant et la striation formée par les fines fibrilles, que nous avons vu se développer petit à petit durant les deux derniers mois, a généralement envahi tout le protoplasma du corps de la cellule et s'étend même fort loin dans les prolongements cellulaires, qui, eux, souvent se bifurquent et se ramifient de différentes façons. Il est rare de rencontrer, à cet âge, des cellules des cornes postérieures qui ne présentent pas un aspect strié plus ou moins développé; celles qui sont simplement granuleuses sont excessivement rares.

Les cellules des cornes postérieures sont moins avancées dans leur développement; cependant, à cet âge, beaucoup commencent à présenter des traces de striation. Les fibrilles qui forment cette striation apparaissent dans ces cellules de la même façon que dans celles des cornes antérieures.

Moelle d'un fœtus humain à terme.

La section transversale de la moelle d'un fœtus à terme est presque semblable à celle de la moelle d'un adulte, les seules différences qu'on observe, tiennent à ce que la corne latérale est relativement peu développée et en ce que la commissure antérieure est beaucoup plus courte qu'elle ne

l'est dans la moelle adulte. Aussi ne décrirons-nous pas l'aspect d'une section de cette moelle et passerons-nous de suite aux cellules nerveuses.

Cellules nerveuses. — Les cellules nerveuses de la corne antérieure, de la corne latérale et de la colonne de Clarke présentent toutes une structure identique. Généralement les cellules de la corne latérale et de la colonne de Clarke sont moins volumineuses que les cellules de la corne antérieure.

Les prolongements de ces cellules, sauf bien entendu celui de Deithers, se divisent et se subdivisent souvent, enfin les plus grosses présentent assez fréquemment des saillies et des dépressions, qui rendent leur forme très compliquée. Leur volume comme dans la moelle adulte est très variable, on en trouve de très grosses, d'autres qui le sont moins, enfin d'excessivement petites n'ayant généralement pas plus que 2, 3 ou 4 prolongements.

Presque toutes offrent la structure intime des cellules nerveuses adultes; en effet, on distingue, tant dans le protoplasma central que dans celui des prolongements, des fibrilles très fines qui ont été décrites en premier par Remak et M. Schultze. Les granulations que contient le protoplasma sont devenues très fines et réfringentes.

Jamais elles ne renferment, comme Eichhorst l'a du reste déjà dit (*Loc. cit.*, p. 450), de granulations pigmentaires. Ce fait vient à l'appui de l'opinion de ceux qui considèrent ces granulations comme des produits de dégénérescence.

Les cellules des cornes postérieures sont moins bien développées; elles ne présentent que rarement une striation due aux fibrilles, mais presque toutes ont leurs granulations rangées en séries linéaires. Cet état ne se prolonge pas longtemps après la naissance, car ayant eu l'occasion d'examiner la moelle d'un enfant de trois mois, j'ai vu que les cellules des cornes postérieures contenaient de fines fibrilles.

Chez presque tous les animaux nouveau-nés que j'ai examinés, j'ai retrouvé presque le même état des cellules nerveuses, que celui que je viens de décrire chez l'homme; il faut cependant en excepter le chat et le lapin nouveau-né;

chez ces deux animaux, aucune cellule ne renfermait de fibrilles; par contre, chez le veau nouveau-né, la fibrillation des cellules est facilement visible, mais cet aspect est dû probablement à ce que, chez cet animal, les cellules nerveuses sont d'un volume relativement considérable, ce qui rend l'observation des détails de structure plus facile à étudier.

Après avoir suivi l'évolution des cellules nerveuses, nous étudierons la formation des fibres de la substance blanche, car elles constituent, avec les cellules nerveuses, ainsi que nous le montrerons plus loin, un tout continu, qui ne devrait pas en être séparé ; cependant afin de suivre l'ordre généralement adopté et surtout afin de ne pas embrouiller la question, nous les décrirons dans un chapitre à part.

Mais avant d'exposer les résultats de nos propres recherches, nous exposerons d'abord les opinions de nos devanciers.

IV. — Substance blanche.

Historique.

Développement de la substance blanche. **Embryon de mouton de 12 millimètres, de 45 millimètres, Remak, Eichhorst, Boll, Kœlliker, His,** de 10 centimètres et de 25 centimètres ; apparition de la myéline. — Origine des cellules des fibres de la substance blanche.

Historique.

Nous rappellerons que, pour Remak[1], la substance blanche ne fait son apparition dans le tube médullaire qu'après la substance grise, et nous passerons de suite sans transition à Eichhorst.

Pour cet auteur, quoiqu'au troisième mois de la vie intra-utérine, la substance blanche entoure de toute part la substance grise; il est encore cependant possible de reconnaître la formation des fibres nerveuses.

D'après lui, au voisinage de la substance blanche, les cellules

[1] Remak, *loc. cit.*

embryonnaires, dont il a été question plus haut (*Hist.*, p. 194) et qui forment la majeure partie de la substance grise, prennent une forme elliptique et s'orientent de telle sorte que leur grand axe se trouve dirigé dans le même sens que celui de la moelle; elles sont situées très proches les unes des autres et n'ont entre elles qu'une faible zone de substance finement granuleuse; aux deux pôles elles possèdent de fins prolongements. Ces prolongements grandissent de plus en plus et se soudent avec ceux qui sont situés au-dessus et au-dessous, de façon à ce que la chaîne des cellules forme un chapelet variqueux; à mesure que le prolongement devient plus épais, le noyau s'amincit; enfin le noyau vient se placer sur les côtes de ces fibres.

Les différentes phases de ce développement s'observent en allant de la substance grise à la périphérie de la moelle.

Quant à la myéline, elle ferait son apparition vers le quatrième mois, après que la substance intermédiaire s'est ordonnée et a contracté une adhérence intime avec les fibrilles.

La myéline apparaît d'abord sous la forme de fines granulations dans la substance interfibrillaire; ces granulations grossissent, se soudent et forment autour de chaque fibre un manteau isolant de myéline. Le noyau qui était devenu libre dans la substance intermédiaire s'applique sur la myéline et recouvre celle-ci.

Boll[1] a étudié le développement de la substance blanche dans le corps godronné du poulet; quoique ces observations ne soient pas faites sur la moelle, nous les résumerons.

D'après cet histologiste, la substance blanche se forme du 4e au 6e jour de l'incubation, aux dépens de cellules fusiformes, qui s'allongent petit à petit, et envoyent de longs prolongements à leurs deux pôles. Ces prolongements sont d'abord variqueux, puis le noyau disparaît de la cellule, alors elle ne forme plus qu'une longue fibre rectiligne.

Du 6e au 8e jour, la substance blanche ou plutôt les fibrilles qui la forment, augmentent de volume sans changer de structure.

[1] BOLL, *loc. cit.*

Du 18e au 21e jour, on voit que la substance blanche est envahie par un grand nombre de cellules graisseuses, celles-ci proviennent de cellules, qui se trouvaient dans la substance fondamentale de la substance grise, qui s'infiltrent de graisse, une fois qu'elles sont arrivées par leurs mouvements amiboïdes dans la substance blanche, puis elles entourent les fibres nerveuses et leur constituent un manchon de myéline. Celui-ci, d'abord fort incomplet, se complétera par l'augmentation de volume et la soudure des granulations de la cellule amiboïde.

D'après Kœlliker, la substance blanche apparaît chez le lapin vers le onzième jour (cordon antérieur et cordon postérieur). Vers le douzième ou le quatorzième jour, la substance blanche entoure toute la moelle, à l'exception d'une courte entendue à la face dorsale. Sur une coupe longitudinale, la substance blanche paraît être formée de fines fibrilles, un peu plus grosses dans les cordons postérieurs que partout ailleurs.

A cette époque, dans tous les cordons, mais surtout dans les postérieurs, on aperçoit quelques noyaux isolés qui, d'après cet anatomiste, doivent être considérés comme des éléments détachés de la substance grise. Les fibres formant la commissure antérieure se croisent avec celles qui existent dans la substance grise.

La moelle du lapin ne montre, au vingt-troisième jour, aucune trace de fibres à myéline, ce qui est d'autant plus étonnant, que les embryons ne sont plus qu'à cinq jours de leur naissance.

Kœlliker, sans toutefois être absolument affirmatif et en se basant sur les recherches précédentes qu'il fit sur le développement des nerfs dans la queue des têtards, pense que la myéline est une « sécrétion venant du plasma sanguin, sé-« crétion qui se dépose sur le cylindre-axe, qui n'est peut-« être pas étranger à cette sécrétion. » (*Loc. cit.*, p. 601.)

On sait que His, dans différentes publications[1], a fait revivre les opinions de Remak et de Bidder et Kuppfer sur le

[1] His, Ueber die Anfange des peripherischen Nerveusystems. (*Archiv f. Anat. und Phys. Anat. Abth.* 1880, p. 474).

développement des fibres nerveuses périphériques, qu'il considère comme venant des organes centraux, sous la forme de fines fibrilles ne contenant aucun noyau. Mes observations sur des embryons de bœuf et de brebis me conduisent aux mêmes conclusions, ainsi que je l'ai exposé précédemment, dans un travail sur le développement des fibres nerveuses périphériques[1]. Dans un mémoire qu'il a publié dans le courant de l'année dernière, His expose les résultats auxquels il est arrivé en étudiant quelques jeunes embryons humains[2]. Sur un embryon long de 5 millimètres, on voit, dit cet auteur, que le premier rudiment de la substance blanche est formé par des fibres radiales qui, lorsqu'elles arrivent à la périphérie, s'élargissent un peu en forme de pavillon de trompette, et cet élargissement de toutes les fibres en se soudant ensemble, forme une espèce de membrane qu'il nomme *membrana limitantes medullaris*, qu'il ne faut pas confondre avec la *membrana limitans* de Hensen, qui est désignée par His sous le nom de *membrana limitans meningea*. Cette membrane n'est pas cependant continue, dans toute la périphérie de la moelle et à la partie antérieure elle présente de nombreuses solutions de continuité, car dans les parties inférieures et latérales de la moelle, un grand nombre de prolongements cellulaires ne concourent pas à la formation de la « membrana limitantes medullaris », mais traversent la « membrana limitans meningea », pour poursuivre leur trajet dans le corps.

Il semble à His qu'il peut résumer ses observations dans les conclusions suivantes :

La substance blanche du système nerveux central apparaît comme étant formée par le prolongement des cellules émises par celles-ci sous la forme de fibres radiées.

Les fibres radiées émettent des ramifications latérales qui, plus ou moins tard, deviendront des fibres longitudinales.

[1] VIGNAL, Mémoire sur le développement des tubes nerveux chez les embryons des mammifères. (*Archives de Physiologie normale et pathologique.* 1883, p. 513).

[2] HIS, Ueber das Auftreten der weissen Substanz und der Wurzelfasern am Ruchenmark menschlicher Embryonen. (*Arch. f. Anat. und Phy. Anat. Abth.* 1883, p. 163).

Les racines antérieures naissent beaucoup plus tôt, que les racines postérieures, celles-ci ne feraient leur apparition que beaucoup plus tard, lorsque le ganglion montrerait déjà une striation longitudinale.

Développement de la substance blanche.

La substance blanche fait son apparition dans la moelle presque en même temps que la substance grise. Jusqu'à l'époque de son apparition, les cellules qui formaient cette dernière remplissaient, à elles seules, tout le tube médullaire.

Sur des coupes transversales de moelle, dans lesquelles la substance grise vient d'apparaître, comme par exemple dans un embryon de mouton long de 10 millimètres, ou dans un embryon de lapin âgé de onze jours, il est facile de voir, que la substance blanche est formée en majeure partie par des fibres transversales venant des cellules, qui forment alors la moelle, et que ces prolongements cellulaires vont jusqu'à la *membrana prima* de Hensen où ils s'arrêtent; je ne leur ai jamais vu former, comme le dit His, une sorte de membrane par l'élargissement en forme de trompette de leur extrémité périphérique, et je pense que cet aspect qui, je n'en doute pas un seul instant, a été vu par cet auteur, ne soit dû aux réactifs dans lesquels son embryon avait été mis.

Déjà, à cette époque, on voit les racines postérieures traverser la *membrana prima* et pénétrer dans le corps de l'embryon. Les fibres composant la substance blanche sont formées par un protoplasma très mou, semblable à celui qui constitue les cellules dont, du reste, elles ne sont qu'une émanation.

Il nous est impossible d'admettre, même pour un instant, que la substance blanche puisse avoir une autre origine que les cellules nerveuses, qu'elle ne soit pas une émanation des prolongements de ces cellules, et qu'elle aït, comme Boll et Eichhorst l'ont dit, une origine distincte des cellules nerveuses. Tout vient militer en faveur de notre opinion; jamais à aucun moment de la vie, on ne rencontre d'éléments cellulaires dans les fibres nerveuses en dehors de celles qui leur constituent

un revêtement. Si l'hypothèse de Boll et d'Eichhorst était admise, comment expliquer la soudure des fibres nerveuses et des prolongements des cellules? Que deviendraient ceux-ci s'il n'y avait pas soudure, et quel serait leur sort? Comment transmettraient-elles les impressions?

Dans les embryons un peu plus âgés, comme par exemple, dans les embryons de mouton ayant 12 millimètres de long, et les embryons de lapin de douze à quatorze jours, il semble que la substance blanche forme une espèce de réticulum, dans lequel on aperçoit quelques points brillants, qu'on reconnaît en faisant varier le point du microscope, pour être la section transversale de fibrilles très fines.

Ce réticulum existe-t-il en réalité? Il me paraît que nous sommes en présence d'un aspect produit par les réactifs coagulants, que nous sommes forcés d'employer, et que cet aspect réticulé est dû à ce que la substance blanche est formée à cette époque d'un grand nombre de fibres, qui avant de devenir longitudinales, ont une direction transversale, dont la substance très molle, sous l'influence des réactifs, les soudent les unes aux autres, de sorte qu'il devient impossible de les séparer l'une de l'autre.

Il est assez difficile d'observer, le changement de direction que subissent les fibres; cependant, dans quelques points de la moelle, on peut se rendre compte avec une facilité relative, que ce processus s'effectue. Par exemple, lorsqu'on examine la commissure antérieure sur la moelle d'un embryon de lapin de quatorze jours (*fig.* 4), on voit qu'une partie des fibres qui la forme, les supérieures vont se perdre dans la substance grise embryonnaire qui, à cet âge, est assez développée, tandis que les inférieures se dirigent vers le faisceau antérieur où elles s'arrêtent brusquement. Il ne peut y avoir qu'une seule interprétation de cet aspect, comme il est inadmissible que les fibres de la commissure s'arrêtent brusquement lorsqu'elles arrivent contre le faisceau antérieur, et qu'il est facile, du reste, de voir qu'elles sont coupées. Il faut qu'elles se perdent dans ce faisceau en changeant de direction; il est donc probable que ces fibres s'inclinent et se transforment en fibres longitudinales.

Si nous examinons à présent la substance blanche sur la coupe transversale de la moelle d'un embryon de mouton long de 45 millimètres, nous verrons qu'elle paraît être formée uniquement par de fines fibrilles coupées en travers, et que l'aspect réticulé a disparu. Elle paraît être divisée en un certain nombre de parties, imitant assez bicn les divisions que les septas venant de la pie-mère y créeront plus tard, mais il est facile de voir que ces divisions ne sont pas dues à des cloisons, mais à ce que les fibres forment des petits groupes et qu'entre ces groupes, il existe une substance presque homogène. Si nous examinons une section longitudinale de la moelle, on voit que les fibres ont une direction longitudinale très nette ; de point en point, elles paraissent interrompues par des fibres transversales venant de la substance grise, mais sur une coupe un peu épaisse, on reconnaît que cette interruption n'est qu'apparente, et que les fibres transversales passent au milieu des longitudinales ; on en voit souvent qui vont jusqu'à la pie-mère (*fig.* 47). Ces fibres me paraissent être en majeure partie des fibres nerveuses, allant former les racines ; car on les rencontre généralement par petits groupes. Parmi elles, il y en a peut-être quelques-unes qui sont des fibres radiaires venant des cellules bordant le canal de l'épendyme.

La dissociation de la substance blanche montre, qu'elle est composée par des fibrilles excessivement fines noyées dans un protoplasma finement granuleux, ce qui rend très difficile sur une coupe transversale de les distinguer les unes des autres et des granulations qui les entourent (*fig.* 48).

Cette structure est la même que celle que j'ai déjà eu l'occasion de décrire dans les nerfs périphériques en voie de développement (*Archives de physiologie*, 1883, p. 513). Dans ce même mémoire, j'ai émis la supposition que les fines granulations qui se trouvent entre les fibrilles formant le nerf, pouvaient bien concourir à la formation de nouvelles fibrilles et je citais à l'appui de ma manière de voir la formation des fibres élastiques dans le cartilage arytenoïde (p. 520). Les observations que j'ai relatées plus haut sur la genèse des fibrilles dans l'intérieur des cellules, ne font que me confirmer dans ma manière de voir et me portent à penser qu'un proces-

sus semblable doit se passer dans la substance blanche de la moelle.

Il est un fait assez curieux, que je crois devoir signaler et qu'on observe sur presque toutes les sections de moelle, lorsque l'on coupe, comme je le faisais, la moelle avec le canal vertébral; c'est que les fibrilles formant la substance blanche de la moelle sont beaucoup plus fines, que celles qui se trouvent dans les racines des nerfs, une fois qu'elles sont sorties de la moelle, il suffit pour s'en convaincre de jeter un coup d'œil sur les deux dessins représentant, l'une une portion d'une coupe transversale de la substance blanche d'un embryon de 45 millimètres de long, l'autre une coupe transversale d'un faisceau d'une racine nerveuse d'un même embryon (*fig.* 50 et 51) et on ne peut invoquer une action différente des réactifs, car les deux dessins ont été faits sur la même pièce. Cet aspect me semble être dû à ce que les fibrilles des nerfs périphériques sont formées par la réunion de plusieurs fibrilles intimement liées entre elles, par une substance ayant la même réfringeance qu'elles-mêmes.

On ne rencontre à cet âge, presque pas de cellules dans la substance blanche de la moelle, celles qui s'y trouvent me paraissent, comme Kœlliker l'a déjà dit (*Loc. cit.*, p. 614), venir de la substance grise de la moelle, elles sont excessivement rares.

Eichhorst, on s'en souvient, fait provenir la substance blanche de la transformation des cellules fusiformes, qui se souderaient bout à bout et qui se transformeraient en longues fibres; il dit même que l'on peut suivre cette transformation, dans la moelle d'embryons aussi âgés que ceux de trois mois et qu'elle s'effectue dans une zone intermédiaire entre la substance grise et la blanche. J'ai examiné un assez grand nombre de coupes longitudinales de la moelle d'embryon de trois mois et au-dessous et dans aucunes je n'ai vu ce que décrit cet auteur, la limite entre la substance blanche et la grise m'a toujours parue nettement tranchée.

Je n'ai pu non plus observer la transformation de longues cellules fusiformes, dont le noyau disparaitrait pour ne laisser qu'une longue fibre, comme Boll l'a décrit. Il m'a toujours

paru que la substance blanche ne se formait pas aux dépens de cellules propres à elle-même, mais qu'elle n'était que le produit d'une cellule placée en dehors d'elle-même.

Lorsque l'embryon de mouton a atteint 10 centimètres de long, la substance blanche contient un certain nombre de cellules, que nous décrirons longuement à propos de la névroglie; pour le présent contentons-nous de signaler leur présence. Les fibrilles, sur une coupe transversale, paraissent beaucoup plus grosses que dans l'embryon de 45 millimètres. Cet aspect correspond à la réalité, car si on les examine sur une dissociation, on verra que les fibres sont devenues beaucoup plus épaisses, quoique moins distinctes, le protoplasma les entourant paraît être plus homogène et renfermer moins de granulations; par tous leurs autres caractères, elles sont semblables à celles que nous avons précédemment décrites (*fig.* 49).

Il ne fait aucun doute pour moi que les fibres de la substance blanche viennent des cellules nerveuses de la substance grise, mais il est fort difficile de faire cette démonstration; en effet, dans les embryons plus jeunes ou plus âgés que celui dont nous parlons en ce moment, il est fort difficile d'obtenir des cellules ayant de très longs prolongements, car le protoplasma les formant dans les premiers est tellement mou, qu'ils se brisent avec la plus grande facilité, aussitôt qu'ils n'ont plus une certaine épaisseur; dans les embryons plus âgés, les prolongements, enfermés dans le réseau de la névroglie, se dégagent difficilement sans rupture du lacis qui les enserre; mais à cet âge, comme le réseau de névroglie est encore peu développé dans la substance blanche, comme d'un autre côté le protoplasma des cellules nerveuses a acquit une certaine solidité, il est assez fréquent de rencontrer, dans une dissociation, des cellules possédant des prolongements excessivement longs, beaucoup plus longs que la substance grise, mesurée même suivant son grand diamètre transversal et comme ces prolongements sont toujours brisés, il faut forcément admettre qu'ils s'engagent dans la substance blanche.

La myéline commence à faire son apparition dans la moelle, lorsque l'embryon de mouton a 16 centimètres de long, elle s'observe d'abord dans le faisceau postérieur de la moelle,

mais nous ne nous étendrons pas sur les points où elle fait son apparition et sur l'ordre dans lequel elle apparaît, dans les différents faisceaux, car ce n'est pas le but de notre travail et on trouvera de nombreux renseignements à ce sujet dans les excellents mémoires de Flechsig sur les conducteurs nerveux du cerveau et de la moelle[1] et nous ne décrirons que la manière dont les fibres nerveuses s'entourent de myéline.

Dans un embryon de mouton de 20 à 25 centimètres environ, on trouvera dans la moelle des fibres n'étant pas encore enveloppées de myéline, d'autres qui, au contraire, en auront un manchon fort épais et entre les deux toute une série d'intermédiaires.

Si, nous dissocions un fragment de moelle d'un embryon de cette longueur dans une goutte d'eau, après l'avoir au préalable fixé par un séjour de 12 à 24 heures, dans une solution à 1 pour 100 d'acide osmique, nous verrons de suite que la substance blanche est excessivement friable et que, pour en obtenir de petits faisceaux suffisamment dissociés et ayant une certaine longueur, nous devrons avoir employé les plus grands ménagements.

Sur les bords d'un de ces fragments, nous trouverons toujours quelques fibres complètement isolées, d'autres qui le seront moins et resterons adhérentes entre elles; ces dernières auront le grand avantage de nous montrer le rapport qui existe entre les fibres et les cellules de la névroglie.

Que les fibres de la moelle soient ou non enveloppées par de la myéline, on aperçoit entre elles un grand nombre de cellules et une matière granuleuse, à l'aide d'un fort grossissement, on reconnaît que la majorité des cellules sont des cellules de la névroglie que nous décrirons plus loin (p. 397) et que la matière granuleuse est la même que celle qui existe en plus ou moins grande quantité autour de ces dernières, non seulement les caractères optiques sont les mêmes, mais elle se dissout comme cette dernière sous l'influence de l'ammoniaque; j'ai mis cette propriété à contribution pour obtenir des

[1] FLECHSIG, 1° Ueber d. Entwrick d. Markmasse in centralen Nervensystem (*Tagblat d. 45° Versamml. deutch Naturfurscher und Aertze in Liepzig*, 1872.) 2° Die Leitung bahnen im Gehirn und Ruchenmarke.

fibres parfaitement isolées de tous ces petits grains qui gênent quelquefois considérablement les observations. Outre les cellules de la névroglie, on voit d'autres cellules allongées ne présentant pas de prolongements ; ces dernières sont formées par une masse de protoplasma toujours plus allongée, suivant un sens que suivant les autres, renfermant un noyau ovalaire. Le protoplasma est toujours assez épais autour du noyau, il diminue de plus en plus d'épaisseur à mesure qu'il s'en éloigne et est bientôt réduit à une simple lame. Les cellules isolées de cette espèce sont rares ; généralement on les rencontre intimement appliquées sur une fibre nerveuse et s'enroulant autour d'elle de manière à lui constituer un manchon.

Ces cellules ne possèdent jamais une membrane d'enveloppe ; le protoplasma qui les forme, presque homogène, se colore assez fortement par l'osmium ; mais comme elles ne sont pas entourées par une enveloppe, il est fort difficile de voir leur limite lorsqu'elles se trouvent appliquées sur une fibre nerveuse et celles qu'on rencontre isolées portent toujours les traces d'une brisure.

Sur quelques fibres ayant de ces cellules à leur surface, on voit dans l'intérieur du protoplasma quelques granulations myéliniques, mais ces fibres font l'exception, car dans la majorité des cas, la myéline se développe sur une grande longueur, si ce n'est sur toute la longueur de la fibre, sous forme d'une mince lame qui l'entoure complètement, elle est généralement peu colorée à son début, mais par la suite elle acquiert une grande épaisseur en même temps qu'elle devient plus foncée.

Généralement, la couche de myéline ne forme pas une couche homogène, le long du cylindre-axe, mais présente de place en place des renflements fusiformes. Ces renflements existent-ils à l'état normal, ou sont-ils produits par un retrait de la moelle? Il est fort difficile de se prononcer, mais il me semble qu'ils doivent exister à l'état normal, car la moelle ne contenant, surtout à cet âge, que peu d'éléments élastiques, n'est pas soumise à un retrait, qui se marquerait par des saillies plus ou moins accentuées de la myéline dans certains points, car celle-ci n'est pas contenue dans une membrane d'enveloppe analogue à la gaine de Schwann, qui en limite

des segments relativement courts, et parce qu'on ne les retrouve pas sur tous les tubes, il me semble difficile de les attribuer aux manipulations qu'a subies la moelle, car ils se rencontrent aussi bien sur les tubes profonds que sur les superficiels, et les tubes en présentant se trouvent dans tous les points de la moelle, à côté de tubes n'en ayant pas.

Je ne veux pas dire par là que le traitement plus ou moins brusque de la moelle, ne puisse amener des refoulements de la myéline dans certains points, mais tel ne me parait pas être la cause des renflements que nous observons dans les tubes de la moelle; ils sont dus plutôt à ce que la myéline n'est pas limitée par une membrane d'enveloppe.

Dans les tubes des nerfs périphériques, le noyau de la cellule formant le segment interannulaire est toujours logé dans une encoche de la myéline, dans les tubes complètement développés, ainsi que dans les tubes en voie de développement. Il n'en est pas de même dans les tubes de la moelle, ainsi que M. Ranvier l'a signalé pour les tubes adultes. Les noyaux qui se trouvent sur ces derniers font, au contraire, une saillie en dehors.

Dans les tubes embryonnaires, nous retrouvons d'une façon constante la même disposition : le noyau et une partie de la masse de protoplasma qui l'entoure font toujours une saillie plus ou moins accusée en dehors de la myéline.

Il me semble probable que le protoplasma de la cellule nerveuse a une très grande longueur; en effet, d'abord, les noyaux sont toujours très rares, moins rares cependant sur les fibres embryonnaires que sur les adultes; ensuite, quelquefois à des distances considérables du noyau, on voit de petites masses protoplasmiques faire un relief à la surface de la fibre, et dans ces saillies on rencontre presque constamment des petites granulations myéliniques; en outre, il est rare que le bord de la fibre à myéline soit tracé par une ligne nette; généralement, il est un peu sinueux, et, dans les petites dépressions, on voit facilement le protoplasma qui s'étend autour de la fibre sous la forme d'une mince lamelle. Le protoplasma entourant les fibres de myéline de la moelle n'est généralement pas aussi net que dans les fibres des nerfs

périphériques, car ces tubes ne sont pas limités par une membrane d'enveloppe.

L'existence d'une mince couche de protoplasma, ainsi que les saillies qu'on observe en divers points du tube nerveux, aussi bien que l'existence de quelques rares gouttelettes de myéline dans la cellule qui vient d'entourer le cylindre-axe, me paraissent être la preuve que la myéline se développe dans l'intérieur même du protoplasma qui entoure les fibres à myéline.

Dans un mémoire, que j'ai publié précédemment sur le développement des fibres des nerfs périphériques, j'ai dit que « le peu de coloration que prend la myéline sous l'influence de l'osmium et du bleu de quinoléine me paraît être dû à ce que ce n'est pas de la myéline pure qui existe dans les jeunes tubes nerveux, mais un mélange de myéline et de matière albuminoïde, c'est-à-dire, que cette dernière n'est point encore complètement séparée du protoplasma au milieu duquel elle se forme » (*loc. cit.*, p. 525) ; et pour justifier cette manière de voir et montrer que l'épaisseur de la fibre, comme je l'ai souvent constaté, n'a rien à faire dans le peu d'intensité de la coloration, je rappelais les observations de M. Ranvier, sur les nerfs se dégénérant, dans lesquels on rencontre des boules relativement volumineuses et à peine teintées au voisinage d'autres boules beaucoup plus petites, qui sont beaucoup plus foncées. On ne peut pas invoquer que l'acide osmique n'ait pas pénétré également partout, car, côte à côte, on rencontre des faisceaux faiblement teintés et d'autres l'étant fortement.

Dans ce même mémoire, je disais que je pensais que le protoplasma propre à la fibre nerveuse devait jouer un certain rôle dans la formation de la myéline, qui ne devait pas être considérée comme se développant uniquement aux dépens de la cellule connective ; la rareté des cellules le long des fibres de la moelle me semble un nouveau fait, favorable à ma manière de voir, qui doit être ajouté à ceux que j'ai déjà cités. Il est difficile d'admettre que la myéline se développe uniquement dans une cellule aussi mince que la cellule qui entoure le cylindre-axe ; si on admettait, en effet, que la

myéline se développe seulement dans le protoplasma de cette cellule, on serait fort embarrassé pour expliquer le rôle du protoplasma péri-fibrillaire ; tandis que si on admet que le protoplasma de ces cellules, en se confondant avec celui qui recouvre les cylindres-axes, prend la propriété de sécréter de la myéline, toutes les difficultés sont levées d'une manière qui me semble rationnelle et en accord avec les faits; en outre, il serait curieux de voir une substance aussi spéciale que la myéline se développer dans des cellules d'origine aussi différentes, comme nous allons le voir, que la cellule de revêtement des tubes nerveux périphériques et la cellule de revêtement des tubes de la substance blanche; tandis que si l'on admet que la substance qui les englobe d'abord, puis leur forme par la suite à chacune séparément une enveloppe et qui est de même origine dans les fibres centrales que dans les fibres périphériques, joue un rôle dans la formation de la myéline, l'origine de cette substance me parait recevoir une explication rationnelle.

Il nous reste à chercher d'où viennent les cellules qui entourent les fibres de la moelle et les transforment en cylindres-axes. Nous savons que celles qui forment les segments interannulaires des nerfs périphériques viennent des cellules conjonctives embryonnaires, qui entourent les faisceaux et se transforment lorsqu'elles ont pénétré dans leur intérieur.

Nous ne pouvons guère supposer que celles qui se trouvent dans la moelle ont la même origine, car, d'abord, au moment où la myéline fait son apparition, peu de septas de la pie-mère pénètrent dans la substance blanche, puis les cellules myéliniques de la moelle se distinguent de celles des nerfs périphériques en ce qu'elles n'ont pas de membrane d'enveloppe, formant par leur soudure la gaine de Schwann, il serait donc étonnant de les voir posséder dans une partie du système nerveux une membrane d'enveloppe dont elles seraient dépouillées dans les autres.

Deux opinions ont déjà été émises dans la science, à propos de l'origine de la gaine de myéline des fibres nerveuses des organes centraux du système nerveux; l'une, par Eichhorst, qui penseque la myéline se développe dans la substance

fondamentale et qu'elle s'ordonne autour des fibres, tandis que l'ancien noyau des cellules aux dépens desquelles les fibres nerveuses se sont formées vient s'appliquer, après être devenu libre dans la substance fondamentale, sur cette gaîne. L'autre, par Boll, qui croit que les cellules myéliniques viennent de la substance grise, puis entourent les fibres nerveuses et s'infiltrent de granulations graisseuses.

Dans la substance blanche d'embryon du mouton longs de 10 centimètres, outre les cellules de la névroglie, que nous allons décrire dans la suite, on rencontre d'autres cellules qui n'ont pas de caractères bien définis; elles ne paraissent être que de simples cellules embryonnaires. On pourrait supposer qu'elles se transformeront toutes en cellules de la névroglie, si dans la substance blanche d'embryons de 14 et 15 centimètres, on ne voyait pas au milieu des cellules de la névroglie, des cellules embryonnaires, au voisinage de cellules allongées, ayant souvent la forme d'une tuile creuse et dont le protoplasma et le noyau présentent exactement les mêmes caractères que celui des cellules embryonnaires; il n'est pas rare de voir quelques-unes de ces cellules appliquées sur des fibres nerveuses.

Nous pouvons donc légitimement supposer que les cellules entourant les cylindres-axes et se transformant en cellules myéliniques viennent, comme l'a dit Boll, des cellules embryonnaires de la substance grise et qu'elles ont la même origine que les cellules de la névroglie.

Le développement des fibres nerveuses de la moelle s'effectue donc de la même manière que celui des fibres des nerfs de la périphérie. Elles apparaissent d'abord sous la forme de fines fibrilles noyées dans un protoplasma finement granuleux, dont les granules jouent peut-être un rôle dans la formation de nouvelles fibrilles; elles grossissent petit à petit, puis sont entourées comme ces dernières par des cellules venant du dehors. Lorsque la couche de protoplasma qui les entoure s'est intimement unie avec celle de la cellule de recouvrement, il se développe, comme dans les fibres périphériques, de la myéline dans cette couche protoplasmique. On voit que mon opinion se rapproche en même temps de celle d'Eich-

horst, qui la fait se développer exclusivement du protoplasma entourant les fibres nerveuses et de celle de Boll, qui pense que la myéline se forme dans les cellules de revêtement du cylindre-axe.

La principale différence qui existe entre les cellules de recouvrement des tubes de la moelle et celles des nerfs périphériques est que les premières ne possèdent pas de membrane d'enveloppe. Cette différence tient évidemment à l'origine des cellules des fibres de la moelle : elles viennent en effet de la substance grise embryonnaire, tandis que les cellules des fibres périphériques dérivent des cellules connectives embryonnaires. Il est curieux de voir deux cellules d'origine si différente sécréter une matière aussi spéciale que la myéline ; aussi ne puis-je m'empêcher de penser, comme du reste je l'ai déjà dit[1], que le protoplasma entourant le cylindre d'axe joue un rôle important dans cette sécrétion, on est d'autant plus porté à accepter cette manière de voir, qu'on sait que de la myéline se montre quelquefois comme Axel Key et Retzius[2] l'ont les premiers signalé sur les fibres de Remak. Comme les fibres de la moelle ne possèdent pas de membrane cellulaire limitant des territoires bien définis, elles ne peuvent pas avoir d'étranglements annulaires et leur myéline n'étant pas contenue à la périphérie offre souvent des renflements assez marqués.

Les cellules qui couvrent les fibres nerveuses de la moelle sont beaucoup plus espacées que les cellules des nerfs périphériques, leur noyau fait une saillie en dehors au lieu d'être logé dans une encoche de la myéline comme dans les fibres périphériques.

V. — Cellules de la névroglie.

Opinions sur la névroglie. — Keuffel, Virchow, Walther, Gerlach, Henle, Merckel, Ch. Robin, M. Scrutze, Jasthowitz, Rindfleisch,

[1] Accroissement en longueur des tubes nerveux par la formation de segments intercalaires (*Archives de Physiologie normale et pathologique*, 1883.

[2] Axel Key et Retzius, Studien in der Anatomie des Nervensystems (*Arch. f. micr. Anat.*, 1873, t. IX, p. 350).

DEITHERS, BOLL, GOLGI, EWALD et KUHNE, WEBER et WALDSTEIN, RANVIER. — *Historique du développement.* — BESSER, BOLL, EICHORST, RANVIER. —

éveloppement des cellules de la névroglie. — Origine des cellules de la substance grise et de la substance blanche. — Leurs relations avec es autres éléments de la moelle et entre elles. — Comparaison avec d'autres tissus d'origine épithéliale présentant des différentiations.

Nous terminerons notre recherche sur le développement des éléments propres de la moelle, par l'étude de l'évolution des cellules de la névroglie; mais avant d'aborder cette étude, il me parait nécessaire de donner une rapide description de la névroglie, afin d'éviter qu'il ne se produise de confusion dans l'esprit de mon lecteur.

On sait que la moelle est pénétrée par de gros tractus venant de la pie-mère, qui divisent la substance blanche en une série de segments triangulaires, ces tractus pénètrent en s'amincissant jusqu'au voisinage de la substance grise, ils émettent à droite et à gauche des tractus plus fins, qui limitent des petits îlots de tubes nerveux. Mais entre ces tubes nerveux et dans la substance grise, se trouve une substance découverte en 1811 par Keuffel[1] et qui a reçu de Virchow[2] le nom de *névroglie*, sa nature véritable a été, depuis cette époque jusqu'à nos jours, le sujet de nombreuses et intéressantes discussions.

Pour les uns c'est une substance semblable au ciment intercellulaire des épithéliums (Walther[3]); pour d'autres un tissu formé de mailles très fines pourvues de noyaux et analogue à celui de la rétine (M. Schultze); pour quelques-uns une substance amorphe, finement granuleuse n'étant pas de nature conjonctive (Ch. Robin[4]). Tandis que Gerlach[5] pense que la

[1] KEUFFEL (*Reil's Arch.*, 1881).

[2] VIRCHOW, Ueber eine in Gehirn und Ruckenmark gefundene Substanz mit der chem. Reaction der Cellulose (*Arch. f. pathol. anat.*, t. VI, 1835).

[3] WALTHER, Eine neue Methode der untersuch. des centralen Nervensystems (*Med. Centralblatt*, janv. 1865).

[4] CH. ROBIN, *Anatomie et physiologie cellulaires*, Paris, 1873.

[5] GERLACH, Von dem Ruchemark (*Stricker's Hanbuch d. Gewebs*, t. I, p. 665).

névroglie est formée de fibres analogues aux fibres élastiques, Henle et Merckel[1] pensent qu'elle est composée par du tissu conjonctif ordinaire.

Enfin en 1865, Deithers démontra que la névroglie n'est pas formée par des cellules composant par la réunion et la soudure de leurs prolongements un réseau comme l'avait soutenu M. Schutze[2], mais qu'elle se compose de cellules ayant un protoplasma peu développé et de nombreux prolongements très délicats, ramifiés plusieurs fois dans toutes les directions; ces cellules ressemblent à une araignée munie de longues pattes grêles, d'où le nom de cellule araignée que lui donna Jastrowitz[3]. Rindfleisch[4] avait précédemment décrit et figuré cette cellule dans la moelle sclérosée[5].

Boll, de son côté, dans le travail que nous avons analysé en partie plus haut, considère les cellules de Deithers, comme un type persistant d'une forme de tissu conjonctif embryonnaire; pour lui les prolongements de ces cellules ne se ramifient jamais et renferment entre eux une substance finement granuleuse semblable au givre. Ces granulations, d'après Golgi, seraient dues en grande partie à une transformation *post-mortem* des prolongements des cellules de Deithers.

Dernièrement Ewald et Kuhne[8] introduisirent une nouvelle

[1] HENLE et MERCKEL, Ueber die sogenante Bindsubstanz der centralorgans des Nervensystems (*Zeitschrift. f. Rat. med.* 3e série, XXXIV, p. 49).

[2] M. SCHUTZE, Observationes de retinœ structura penitiori (*Bonn.*, n° 59).

[3] JASTROWITZ, Studien über die Encephalitis und Myelitis der ersten Kindesalters (*Arch. f. Psych*, t. II, 1870 et t. III, 1871).

[4] RINDFLEISCH, Histologisch Detail, etc. (*Virchow's Arch.*, 1863, Bd. XXVI, p. 474).

[5] Voir, pour plus de détails : 1° pour les travaux antérieurs à 1865, l'introduction historique du mémoire de Deithers ; 2° les traités de Stricker et de Schwalhe ; 3° une excellente étude critique de Gombault (*Revue des opinions sur l'anat. normale de la névroglie*) dans les *Archives de physiologie norm. et path.*, 1873, p. 459.

[6] BOLL, Die Histoliogie und Histoéogenise der nervosen Centralorgan (*Arch. f. Psychiatrie und Nervendkrankeit.* Bd., IV, 1873).

[7] GOLGI, (*Arch. per le scienze mediche*, 1881, p. 222).

[8] EWALD et KUHNE, 1° Die verdanung als histologisch Methode (*Verhande. des natur. hist. Medicinischen Vereins zur Heidelberg*, 1877, p. 451).

2° *Ueber eine neuen* Restandtheil des Nervensystems, *ibid*, p. 457.

3° KUHNE, Kurze Anleitung zur Verwandung des Verdaung in des Gewebsanalyse, *ibid.*, t. I, 2e cahier.

notion dans la science, sur la nature de la névroglie et quoique Weber et Waldstein aient démontré que les faits sur lesquels s'appuyaient ces auteurs étaient faux, elle n'en est pas moins soutenue de nos jours par des histologistes distingués, qui s'appuient, il est vrai, sur des raisons plus solides que celles qui avaient servi de base à Ewald et Kuhne.

Ewald et Kuhne avaient cru remarquer que la névroglie était réfractaire à la digestion par la trypsine d'où ils concluent : « Ce que l'on considère comme le tissu conjonctif de la substance grise n'est en partie ni de la substance collagène, ni du tissu conjonctif. Cette substance est de nature épithéliale et est certainement provenue du feuillet cornée » (p. 661). Weber et Waldstein[1] reprirent les expériences de Kuhne et Ewald ; ils virent que les fibres de la névroglie se digèrent plus rapidement par la trypsine que les prolongements de la pie-mère dans l'intérieur de la moelle (p. 91).

Ainsi se trouve renversée, du moins dans les points où elle s'appuie sur la digestion par la trypsine, l'hypothèse d'Ewald et Kuhne, mais nous voyons peu de temps après cette opinion être reprise du moins en partie par Renaut, qui considère ces cellules et leurs prolongements, du moins chez la grande lamproie et l'ammocète, comme lointainement analogues aux cellules du corps muqueux ; il dit aussi qu'elles restent en rapport avec les cellules de l'épithélium épendymaire, fait déjà admis pour les cellules épendymaires des vertébrés, par Koelliker, Gerlach et Jastrowitz.

M. Ranvier[2] les compare aux cellules de soutènement de la rétine. Cet auteur a démontré en effet, en 1882, que la névroglie de la moelle est formée par des cellules étoilées, rondes ou polyédriques, formées par un noyau et un protoplasma, d'où paraît partir de nombreux prolongements non ramifiés ; j'ai dit d'où paraît partir, car ces prolongements sont en réalité des fibres de toute longueur noyées au sein

[1] Weber et Waldstein, Études histiochimiques sur les tubes nerveux à myéline (*Archives de physiologie n. et path.*, 1882).

[2] Ranvier, De la névroglie (*Arch. de physiologie norm. et path.*, 1883, p. 177).

d'un protoplasma cellulaire, qui s'étend entre elles comme une membrane interdigitale, lorsqu'elles se trouvent au voisinage du noyau. Cette disposition fait, comme le remarque M. Ranvier, que Deithers et Boll avaient tous les deux raison, puisque d'un côté « les prolongements des cellules correspondent en réalité à des fibres que les cellules traversent et que d'autre part ces prolongements correspondent souvent à deux ou trois fibres entourées d'une gangue protoplasmique commune, mais qui bientôt se séparent en s'en dégageant » (*Loc. cit.*, p. 181).

Historique du développement.

Autant que nous avons pu nous en assurer, le premier histologiste qui se soit occupé du développement des cellules de la névroglie est Besser[1]. D'après lui, les cellules de la névroglie constitueraient presque seules, au moment de la naissance, le cerveau et le cervelet; elles seraient formées alors par un noyau de la périphérie duquel partiraient de nombreux prolongements fibrillaires. Comme nous l'avons vu plus haut (*Hist. cellules nerveuses,* p. 191), une partie de ces cellules névrogliques se transformeraient en cellules nerveuses.

Boll[2], ainsi que nous l'avons déjà dit (*Hist.*, p. 193), prétend que dans le cerveau de l'embryon de poule, les cellules de la névroglie, au commencement de l'incubation, forment une masse unique contenant de nombreux noyaux, et que cette masse renferme les cellules nerveuses. Ce n'est que plus tard qu'elles s'individualisent. La substance qui renfermerait, d'après cet auteur, tous ces noyaux, serait vers le quatrième jour de l'incubation légèrement granuleuse. Entre le quatrième et le quinzième jour, les granules augmenteraient en nombre, et la masse prendrait un volume plus considérable. Enfin, dans les jours suivants, le quinzième, les granulations se rangeraient en séries linéaires, puis les séries linéaires formeraient de véritables fibrilles en se soudant les unes aux

[1] Besser, *loc. cit.*
[2] Boll, *loc. cit.*

autres. Chaque série de fibrilles partirait d'un noyau, de sorte que ceux-ci formeraient une série de centres, et la masse fondamentale se trouverait divisée en autant de centres qu'il y a de noyaux. Entre les fibrilles, il resterait une certaine quantité de granulations qui ressembleraient au « givre ».

La cellule de névroglie ou de Deithers se trouverait ainsi constituée. Cette cellule ne serait qu'une forme de cellule conjonctive embryonnaire persistant pendant toute la vie.

D'après Eichhorst, il n'existe pas encore vers la fin du troisième mois de cellules de la névroglie dans la substance blanche; elles n'apparaissent que pendant le quatrième mois; du moins à ce moment on trouve dans la substance interfibrillaire des corpuscules blancs, et comme il n'est pas probable que ce soit des cellules de la partie centrale de la moelle qui soient devenues mobiles et aient pénétrées dans la substance blanche, comme on ne peut pas admettre non plus une division, il ne reste donc qu'á supposer dit cet auteur, que ce sont des cellules lymphatiques embryonnaires, qui ont pénétré dans la substance blanche par les vaisseaux et s'y transforment.

Hensen, dans un mémoire que nous avons analysé plus haut (p. 197), s'élève contre le rôle que quelques histologistes font jouer aux cellules errantes. Quoique nous ne puissions pas nous associer complètement au mépris avec lequel il traite « cet enfant tordu des histologistes modernes », nous comprenons parfaitement l'indignation qui l'a saisi en lisant des suppositions aussi dénuées de preuves que celles qu'avance Eichhorst; mais nous n'essayerons pas de démontrer à présent combien est grande l'erreur de cet auteur, et nous décrirons la transformation, qu'il assigne aux corpuscules lymphatiques, qui se trouvent logés au milieu des fibres de la substance blanche.

Cette pénétration des corpuscules lymphatiques, « Embryonalen Neurogliazellen », commence aussitôt que les vaisseaux ont pénétré dans la moelle et se continue jusqu'à la naissance, mais cette pénétration est surtout considérable pendant le quatrième mois. Vers le cinquième, il en a émi-

gré un si grand nombre, que les cellules sont pressées et serrées les unes contre les autres.

Pendant le cinquième mois, on leur voit émettre un ou plusieurs prolongements. Ceux-ci se montrent, tantôt à un seul pôle, tantôt aux deux, ou bien sur une moitié de la circonférence, ou bien sur toute sa surface. Quelques-unes ont un seul long prolongement à un pôle, tandis que le pôle opposé est couvert d'un grand nombre de fines fibrilles, elles ressemblent alors assez à un pinceau et sont similaires à celles que Boll a décrites sous le nom de « Pinselzellen ». Ces prolongements pénètrent entre les fibres nerveuses et les enserrent dans un lacis fort compliqué.

La substance molléculaire qui se trouvait entre les fibres nerveuses reste entre les prolongements de ces cellules et forme avec elles la névroglie. Il faut, d'après cet auteur, considérer comme n'étant que des produits artificiels, les formes de névroglie spongieuse, granuleuse, etc., décrites par certains auteurs, ce ne sont que des aspects produits par l'action des réactifs.

Eichhorst fait remarquer qu'il n'a pas pu trouver trace de la *substance élastique* que Gerlach a décrite dans la moelle.

D'après Kœlliker, voit-on apparaitre vers le vingt-troisième jour dans la substance blanche et la substance grise de la moelle, des masses abondantes de petits noyaux ronds et allongés avec les *cellules y attenantes*.

Ces éléments ne viennent pas des vaisseaux et représentent, d'après cet auteur, la première ébauche de la substance connective cellulaire des cordons. On ne peut, d'après lui, admettre à cette substance d'autre origine, que de supposer qu'elle s'est propagée le long des vaisseaux. Cette substance connective existe en plus grande abondance dans les cordons antérieurs que dans les autres points de la substance blanche.

M. Ranvier, dans son mémoire sur la névroglie, ne s'est pas borné à examiner seulement les cellules de la névroglie de l'adulte, il les a aussi étudiées chez les embryons, et cette partie de son travail nous intéresse spécialement, car le déve-

loppement des éléments des centres nerveux fait le sujet de ce mémoire.

Cet auteur a vu que chez un embryon de bœuf de 14 centimètres de long, toutes les cellules de la névroglie se montraient semblables à celles qu'il a décrites dans la rétine, sous le nom de cellules basales. Chez des embryons de bœuf de 75 centimètres et de 95 centimètres, beaucoup de cellules de la névroglie étaient étoilées et présentaient de longs prolongements ayant toujours la constitution du protoplasma. Ce type serait celui qui reste persistant pendant toute la vie dans le cerveau.

Développement des cellules de la névroglie.

Comme nous venons de le voir, pour les uns, les cellules de la névroglie seraient des corpuscules blancs transformés; pour d'autres, une division de la substance fondamentale en cellules; enfin elles ne feraient qu'assez tard leur apparition, ou bien elles existeraient de très bonne heure. Nous allons exposer ce que nos recherches nous ont permis de constater; mais, avant de le faire, il me paraît nécessaire surtout pour éviter des redites, d'établir le fait suivant. C'est que, à l'état adulte aussi bien que pendant tout le développement, les cellules de la névroglie, qu'elles proviennent de la substance blanche ou de la substance grise de la moelle, présentent exactement les mêmes caractères. Il est possible qu'en cherchant beaucoup et en insistant sur de très petits détails, comme la direction des prolongements, on arrive à trouver dans quelques-unes une différence dans la forme, suivant qu'elles viennent de la substance grise ou de la substance blanche, mais ces différences de formes seront bien minimes et bien problématiques et il n'en existe aucune dans la structure.

Dans la première partie de ce mémoire, j'ai déjà dit qu'il me paraissait impossible, avec nos moyens d'investigations actuels, de reconnaître avant la dixième sémaine, dans l'embryon de mouton, quelles étaient les cellules nerveuses parmi celles qui formaient la moelle. Si, à cette époque, on voit apparaître au milieu des cellules embryonnaires ou neuro-

blastes, quelques cellules nerveuses, il est encore impossible d'y distinguer les cellules de la névroglie des cellules embryonnaires de la moelle. Ce n'est que lorsque l'embryon de mouton a 10 centimètres de longueur, qu'on parvient à en reconnaître quelques-unes.

Avant cet âge, la substance blanche ne renfermait presque pas de cellules (sauf, bien entendu, celles des vaisseaux), et les quelques rares cellules qu'on y voyait par-ci par-là, se trouvaient presque toutes dans le cordon antérieur; elles viennent probablement, comme l'a supposé Kœlliker, de la substance grise, et ont été entraînées par les prolongements des cellules allant former la substance blanche. Mais lorsque l'embryon a atteint 10 centimètres de longueur, on en aperçoit un assez grand nombre disséminées çà et là.

Sur une coupe, à l'aide d'un fort grossissement, on voit dans la substance grise des noyaux plus volumineux que ceux des cellules embryonnaires, mais cependant plus petits que ceux des cellules nerveuses, ce sont les noyaux des cellules de la névroglie. Il est impossible, même à l'aide des plus forts grossissements, de reconnaître la forme et la nature du protoplasma qui les entoure. Si nous examinons après cela la substance blanche, nous y verrons les mêmes noyaux mêlés avec quelques autres un peu plus petits.

Dans une préparation d'une dissociation faite, comme nous l'avons dit plus haut, par l'action successive de l'alcool au tiers, du picrocarminate d'ammoniaque et de l'acide osmique et examiné de préférence dans l'eau phéniquée, on aperçoit par-ci par-là, quelques noyaux entourés d'une masse granuleuse, peu réfringente, ayant quelquefois quelques pointes d'excroissances également granuleuses. Entre cette forme de cellules et la cellule embryonnaire à protoplasma presque homogène, on trouve, surtout dans les embryons un peu plus jeunes, toute une série d'intermédiaires.

A côté de ces cellules, on en rencontre d'autres qui ont un protoplasma peu abondant autour du noyau, mais, par contre, de nombreux prolongements se ramifiant souvent et se dirigeant dans tous les sens; quelques-unes offrent la forme « en pinceau », de Boll (*fig.* 17); mais ces différences n'ont

pas d'importance; on rencontre, en un mot, toutes les variétés de forme que l'imagination peut se figurer.

Le protoplasma qui entoure les noyaux et celui qui forme les prolongements ont la même structure, c'est-à-dire qu'ils possèdent un fond homogène, transparent comme du verre, et à son intérieur on voit un nombre considérable de granulations assez volumineuses; d'autres, plus fines, que Boll a comparées à du givre, se trouvent à la surface de la cellule. Font-elles réellement partie du protoplasma, ou ne sont-elles que des produits de l'action des réactifs? Je pense que les granulations externes sont dues à une altération des prolongements des cellules nerveuses se trouvant logées entre les cellules de la névroglie, car il est facile, par une agitation prolongée, de les détacher presque toutes; mais je pense, par contre, que dans les jeunes cellules de la névroglie, que nous étudions, celles qui ne se détachent pas par l'agitation et qui semblent bien être contenues dans le protoplasma y sont réellement enfermées; je les qualifierai de granulations internes, car elles sont véritablement dépendantes du protoplasma, car nous les retrouvons après l'action de tous les réactifs (acide chromique et ses sels, acide osmique pur, sérum iodé, etc.), et il me semble difficile d'admettre que tous les réactifs agissent identiquement de la même façon pour produire les mêmes apparences.

Il y a aussi une autre raison qui milite en faveur de ma manière de voir : c'est que plus la cellule de la névroglie est avancée dans son développement, moins ces granulations sont abondantes; ainsi nous en voyons très peu et elles sont très fines dans les cellules que j'ai fait représenter par les figures 26 et 27, tandis que les cellules représentées par les figures 21 et 22, en possèdent un grand nombre, et ces dernières sont beaucoup moins développées que les précédentes.

Le noyau des cellules de la névroglie a un contour très net, il renferme généralement plusieurs granulations, mais on en remarque toujours une ou deux qui sont plus brillantes que les autres et qui offrent tous les caractères des nucléoles.

La substance blanche contient à cet âge quelques cellules, qu'on reconnait à l'aide de forts grossissements sur des coupes,

comme étant tout à fait semblables aux cellules de la névroglie de la substance grise, c'est du moins le cas pour la majorité de ces cellules; pour les autres, elles n'ont pas des caractères bien définis, elles sont semblables aux cellules embryonnaires.

D'où viennent ces dernières cellules? Eichhorst a supposé qu'elles avaient été primitivement des globules blancs venant des vaisseaux. Cette hypothèse est difficilement admissible, car, comme nous l'avons déjà dit, ces cellules présentent à tous les âges exactement les mêmes caractères que les cellules de la névroglie de la substance grise, qui viennent sans qu'aucun doute ne soit possible, puisqu'on suit leurs différentes évolutions sur place, des cellules du neuro-épithélium primitif. Comme les caractères des cellules de la névroglie sont assez spéciaux, il nous paraît étrange de les retrouver exactement les mêmes dans des cellules qui auraient une origine différente; aussi l'hypothèse d'Eichhorst me semble devoir être rejetée *a priori*.

On ne peut aussi supposer que ces cellules sont des cellules connectives venant de la pie-mère, car d'abord à cette époque la pie-mère n'envoie que de très rares et très fins prolongements dans la substance blanche, puis, comme pour les globules blancs d'Eichhorst, il serait étrange de voir ces cellules subir dans la moelle des transformations exactement semblables à celles des cellules venant du neuro-épithélium.

Il se présente une hypothèse, qui me paraît être plus probable, c'est que ces cellules sont des cellules de la substance grise embryonnaire de la moelle, qui ont émigré dans les cordons de la substance blanche. Mais il est fort difficile de démontrer directement cette migration, car il est à peu près impossible de faire voir que les cellules embryonnaires de la substance grise jouissent de mouvements amiboïdes; en effet, si nous portons sur la platine chauffante un peu de la moelle d'un embryon encore chaud, nous verrons bien un assez grand nombre de cellules animées de mouvements amiboïdes, mais il nous sera difficile de reconnaître si ce sont des cellules embryonnaires de la moelle ou de simples globules

blancs, car lorsqu'elles sont vivantes, ces cellules ressemblent complètement l'une à l'autre.

Mais si nous ne pouvons, par une méthode directe, reconnaître l'origine des cellules de la substance blanche, cherchons-la, autant qu'il nous sera possible, par une méthode indirecte.

Il faut d'abord remarquer, que la substance grise contient surtout, dans sa partie antérieure, moins d'éléments cellulaires que dans un âge plus jeune; ainsi, dans un embryon de mouton qui mesure 8 centimètres, on trouve en moyenne 10 cellules dans 50 μ carrés, et à cet âge la substance blanche est complètement dépourvue d'éléments cellulaires, tandis que dans un embryon de 10 centimètres on trouve, dans le même espace et sur une coupe de même épaisseur, seulement 5 à 6 cellules. Comme la moelle n'a pas augmenté de volume et qu'on ne peut en conséquence invoquer, que les cellules occupent un espace plus grand, il faut bien admettre qu'un certain nombre de cellules ont disparu.

Or, cette disparition ne peut s'effectuer que de deux façons: ou par résorption, ce qui n'est guère probable, car on n'en voit aucune trace, ou par migration; il me semble que cette dernière forme est la plus probable, surtout si on considère l'identité absolue qui existe entre les cellules de la névroglie de la substance grise et les cellules de la névroglie de la substance blanche.

Dans une dissociation de la moelle d'un embryon de mouton long de 17 centimètres et montée de préférence à la glycérine gélatinisée ou à la glycérine pure, dans une solution à 1/1000 d'eau phéniquée (acide phénique, 1; eau, 1000), afin qu'on pût saisir plus facilement les différences de réfringence, on voit que les cellules de la névroglie ont subi une évolution considérable dans leur développement; leur noyau, toujours volumineux, nettement dessiné et renfermant des granulations très distinctes, est entouré d'une masse de protoplasma assez considérable, mais n'égalant jamais celle des cellules nerveuses; dans leur protoplasma on aperçoit assez souvent quelques fines granulations (*fig.* 21 et 22); d'autres fois ces granulations sont un peu plus volumineuses et res-

semblent à celles qui se trouvent dans les cellules de la névroglie d'une moelle d'un embryon de 10 centimètres de long. Le protoplasma, qui n'a jamais une grande épaisseur, est transparent comme du cristal, se colore toujours très faiblement par les solutions d'acide osmique, émet un nombre plus ou moins grand de prolongements grêles qui se divisent assez souvent. Ces prolongements sont quelquefois très longs; rarement on les voit se terminer, car, si on les examine avec soin, on remarquera généralement qu'ils sont brisés à leur extrémité, qui presque constamment sera un peu renflée, comme si le protoplasma qui les formait, mou et élastique, était revenu sur lui-même, lorsque le prolongement se brise sous l'influence des tiraillements qu'ont subi les cellules pour être dissociées. L'aspect de ces cellules est si caractéristique et si complètement différent de celui des cellules connectives à cet âge, qu'on voit qu'il n'y a pas la moindre communauté entre les deux, et on est étonné qu'un histologiste généralement aussi compétent que Boll ait pu établir un parallélisme entre le tissu connectif spécial des centres nerveux et celui qui se trouve dans la masse du corps.

Dans la moelle d'un embryon de mouton de 25 centimètres de long, ce qui frappe surtout dans les cellules de la névroglie, c'est le volume considérable qu'elles ont prises; ce n'est pas cependant que la masse de protoplasma qui entoure le noyau ait considérablement augmenté de volume, mais les prolongements de la cellule sont devenus très nombreux et très longs; quelques-uns surtout, parmi les plus longs, paraissent toujours brisés.

Le protoplasma qui les forme est toujours transparent comme du verre; il renferme un noyau volumineux, souvent déformé et contenant des granulations brillantes; il est très réfringent. Outre ce noyau, le protoplasma renferme un assez grand nombre de granulations très réfringentes, de volume excessivement variable. Généralement ces cellules sont entourées par une substance granuleuse, qui ne permet pas de voir leurs prolongements; cette substance est analogue à celle que M. Ranvier a décrite autour des cellules de la névroglie du cerveau et que Boll avait précédemment comparée au

givre ; elle ne paraît, pas plus que dans le cerveau de l'adulte, former ici partie des cellules de la névroglie.

Peut-être cette substance granuleuse est-elle due à une transformation de fibres à myéline, comme M. Ranvier semble le penser, ou bien vient-elle simplement du protoplasma entourant les fibres nerveuses, car la myéline est peu abondante à cette époque, et nous avons déjà vu ces granulations exister autour des cellules de la névroglie d'embryons plus jeunes ; c'est ce qu'il est difficile de dire ; il me paraît probable que la myéline et le protoplasma jouent tous deux un rôle dans la formation de ces granulations.

A propos de cette substance, je ferai remarquer que quelquefois, en se plaçant dans des conditions absolument identiques : grosseur des fragments de la moelle, temps de la macération dans l'alcool au tiers, etc., on observe de très grandes différences dans la facilité plus ou moins grande avec laquelle elle se dégage des cellules ; quelquefois même, après une très longue agitation, on ne peut obtenir que quelques rares cellules qui en soient complètement débarrassées. Dans la moelle d'embryons humains, cette substance paraît avoir une plus grande adhérence pour les cellules de la névroglie, que dans les embryons de mouton.

A partir du sixième mois dans le fœtus humain et lorsque l'embryon de mouton a dépassé 25 centimètres de long, on commence à observer dans les cellules de la névroglie les changements qui les transforment en cellules adultes. L'époque à laquelle se fait cette transformation est comprise dans une période assez longue, car elle s'étend au delà de la naissance. En outre, ces cellules présentent, du moins d'après ce que j'ai pu observer, des différences assez considérables dans la même espèce, d'un individu à un autre. Dans des espèces différentes, ces différences, dans le développement, sont encore plus marquées : ainsi, dans le chat nouveau-né et le lapin, les cellules de la névroglie de la moelle ne présentent pas encore la moindre différenciation. Dans la moelle de l'homme, de l'agneau, du veau, du poulet, du chien, à la naissance, on trouve un assez grand nombre de cellules, ayant déjà leurs prolongements différenciés.

Les cellules de la moelle du chat sont remarquables en ce que leur protoplasma présente à la naissance un développement énorme, beaucoup plus considérable que dans les cellules des autres animaux que j'ai eu l'occasion d'étudier.

Comme nous l'avons vu plus haut (V. *Hist.*, p. 393) nous savons que dans les cellules de la névroglie adultes, les prolongements ne sont pas de simples prolongements du protoplasma cellulaire, comme c'est le cas au début de la vie embryonnaire pour ces cellules, mais des fibres de toute longueur traversant le protoplasma se trouvant autour du noyau, qui s'étend entre elles comme une membrane interdigitale; au moment de la transformation, les cellules de la névroglie présentent les changements suivants : d'abord les granulations qui se trouvaient dans le protoplasma de ces cellules deviennent moins réfringentes, et se confondent avec le protoplasma qui les enveloppe, puis on voit que quelques-uns de leurs prolongements prennent un aspect rigide, ferme et homogène; ils deviennent en même temps d'un volume égal dans toute leur longueur, ne présentent jamais la moindre trace de division, sauf cependant proche de la masse de protoplasma qui entoure le noyau; les autres prolongements gardent le même aspect que le protoplasma, c'est-à-dire qu'ils sont moins homogènes que ceux que nous venons de décrire, souvent ils se bifurquent (*fig.* 37).

Arrivée à cet état, la cellule peut s'acheminer vers son complet développement en suivant deux voies différentes: ou bien tous les prolongements subissent la transformation rigide, avant que le protoplasma entourant le noyau ne présente la moindre trace de différenciation, c'est-à-dire qu'il présente des côtes rigides, qui sont dues aux fibres qui le traversent sans se confondre avec lui ou entre elles (*fig.* 36), ou bien quelques-unes de ces fibres traversent celui-ci à l'état différencié, tandis que les autres prolongements continuent à être des prolongements protoplasmiques. La cellule est alors mi-partie adulte, mi-partie embryonnaire.

Lorsque la cellule de la névroglie est sur le point de voir ses prolongements se différencier, sa masse de protoplasma est considérable, mais pendant que cette différenciation s'ef-

fectue et un temps assez long après, elle est très petite. On dirait que le protoplasma se condense pour former la partie différenciée. Cette partie différenciée — les prolongements — ne sont pas d'abord aussi rigides, aussi fermes qu'ils le seront par la suite : souvent on voit que leur extrémité brisée est revenue sur elle-même comme un corps élastique.

Sur une coupe transversale de la moelle d'un embryon sur le point de naître et durcie par la méthode de Deithers, puis colorée par le picro-carminate d'ammoniaque et décolorée ensuite d'une manière convenable, par un mélange d'acide formique et d'alcool, il est facile de voir les relations des cellules de la névroglie avec les autres éléments de la moelle. Dans la substance grise, elles sont si nombreuses, les éléments sont si pressés les uns contre les autres, la direction de ceux-ci est si complexe, qu'on ne les distingue que comme de petites masses de protoplasma contenant un noyau et prenant toutes les formes, afin de se loger entre les éléments ; on ne distingue pas bien nettement si ce sont elles qui soutiennent les éléments nerveux, ou si elles ne sont pas écrasées par eux. Mais, dans les cordons nerveux, surtout sur ceux qui sont coupés en travers, il est facile de les étudier et de voir qu'elles forment un immense réseau enveloppant et maintenant les fibres nerveuses. Leur protoplasma présente toute une série de dépressions et de pointes saillantes qui sont expliquées par leur position entre les fibres et qui sont la cause des figures souvent si bizarres qu'elles présentent.

Ainsi donc, les cellules de la névroglie, après avoir été de simples cellules embryonnaires dérivées de l'épithélium primitif formant le tube médullaire, commencent d'abord par émettre de longs prolongements, qui ont exactement la même structure que le protoplasma d'où elles partent ; elles grandissent sous cette forme et ce n'est qu'à la fin de la vie embryonnaire et au commencement de la vie extra-utérine que ces prolongements se différencient du protoplasma qui les avait primitivement formés.

Ces prolongements quelquefois très longs se terminent-ils en pointe ou bien ne forment-ils pas un réseau immense réu-

nissant toutes les cellules de la névroglie entre elles ? Il est difficile de répondre à cette question, cependant, lorsque l'on considère qu'on ne trouve que peu de prolongements ne paraissant pas avoir été brisés, que les prolongements n'adhérant pas à une cellule sont excessivement rares, que d'un autre côté, surtout dans les cellules jeunes de la névroglie mais présentant déjà des prolongements différenciés, il est assez commun de voir deux cellules ayant un ou plusieurs prolongements communs, on arrive à penser qu'elles doivent former un énorme réseau, dans les mailles duquel se trouvent logées les fibres et les cellules nerveuses.

Ces différenciations qui se produisent dans les cellules formant la névroglie, nous conduisent à chercher s'il ne s'en produit pas de semblables dans d'autres tissus dérivant de l'ectoderme, qui nous montreront que cette différenciation n'est pas absolue à la moelle, et qu'elle appartient bien en propre à quelques-uns des éléments du feuillet externe.

Nous voyons d'abord que les cellules du corps muqueux de Malpighi, qui d'abordavaient été formées par une simple masse polygonale de protoplasma renfermant un noyau, présentent, outre les points de Schultze, de longs prolongements allant du milieu d'une cellule à la voisine, quelquefois même à celle située encore plus loin ; ces longs prolongements qui ont été découverts par M. Ranvier, qui les désigne sous le nom de *longs filaments*[1], sont différenciés du protoplasma cellulaire, et Renaut avait saisi l'analogie qu'ils présentent avec les fibres des cellules de névroglie, car il les compare aux fibres de lané vroglie de la moelle des lamproies et de l'ammocète.

Nous voyons aussi que les cellules du tissu dit *muqueux* du sac dentaire, qui dérivent de l'épithélium, présentent de longs prolongements qui ne sont pas formés par du protoplasma quoiqu'ils en soient recouverts[2].

Enfin, dans la rétine, nous voyons que les cellules de soutènement, connues sous le nom de *fibres de Muller*, pré-

[1] Ranvier, Nouvelles recherches sur le mode d'union des cellules du corps muqueux de Malpighi (*Comptes rendus de l'Acad. des Sc*., 20 octobre 1874).

[2] Ranvier, Leçons faites au Collège de France. Années 1883-1884. Leçons du 17 mars 1884.

sentent, outre une masse protoplasmique marginale contenant un noyau et des expansions latérales filamenteuses ou membraniformes, dans lesquelles sont logées les fibres du nerf optique, les cellules nerveuses, etc., de la rétine. (Ranvier, *Traité technique*, p. 954.) Lorsqu'on examine quelques unes de ces cellules venant de la rétine d'un mouton adulte, qu'on aura obtenue par dissociation, par l'agitation dans l'eau d'un fragment de rétine ayant macéré dans l'acide osmique, et qui aura été coloré au picro-carminate d'ammoniaque ; si l'on fait surtout dans l'eau ou l'eau phéniquée cet examen, afin de mieux observer les différences de refringence que la glycérine fait toujours plus ou moins disparaître, on voit que les expansions latérales filamenteuses paraissent toujours brisées. Il faut conclure, il me semble, de ce fait que toutes les cellules se tiennent ensemble, ce qui est déjà un point de ressemblance avec les cellules de la névroglie de la moelle, mais en outre, ce qui est un point de rapprochement encore plus grand, elles ont, comme l'a fait remarquer M. Ranvier [1], une partie fibreuse qui traverse la membrane rétinienne, suivant une direction perpendiculaire à sa surface, et cette partie fibreuse est différenciée du reste de la cellule.

Les cellules de soutènement de la rétine étudiées sur une rétine d'un embryon de mouton long de 30 centimètres environ, ne présentent pas la moindre trace de différenciation.

Aussi l'analogie de structure ainsi que celle de la fonction ont fait que MM. Ranvier [2] et Renaut ont comparé les cellules de soutènement de la rétine aux cellules de la névroglie de la moelle dans l'être adulte [3] ; nous venons de montrer que ces deux espèces de cellules, au début de leur formation, présentent le même caractère, d'être formées par une masse de protoplasma ne présentant pas de différenciation, et que celle-ci se formera plus tard.

[1] RANVIER, De la névroglie (*Archives de physiologie normale et pathologique*, 1883, p. 18).

[2] RANVIER, *loc. cit.*, p. 181.

[3] RENAUT. Un réseau névroglique transversal qui traverse le système arqué qui, à la façon des fibres de Muller de la rétine vient former aux cellules nerveuses des cages constituées par le réseau de ses expansions (*loc. cit.*, p. 43).

De ces quelques faits, que nous venons de citer, nous pouvons hardiment tirer la conclusion que la différenciation que présentent les cellules de la névroglie appartient bien en propre au tissu épithélial, dont les cellules subissent les transformations nécessaires pour s'accommoder au milieu dans lequel elles se trouvent et pour remplir la fonction qui leur incombe.

De plus, les différenciations que nous voyons dans les cellules du corps muqueux, du sac dentaire, des cellules de soutènement de la rétine, nous montrent qu'il n'est nullement nécessaire de faire intervenir des éléments venant du mésoderme, pour expliquer la présence de cellules possédant de longues fibres dans la moelle.

Il n'est pas non plus juste d'assimiler et de comparer le développement des cellules de soutènement de la moelle à celui du tissu conjonctif répandu dans le reste de l'organisme, comme l'a fait Boll, car les faisceaux de tissu conjonctif se développent au voisinage de la cellule et non aux dépens du protoplasma de cette dernière, comme le font les fibres de la névroglie.

CELLULES ÉPITHÉLIALES.

Aux cellules de la névroglie, quoique cet ordre soit tout à fait arbitraire, car ces cellules ont formé aussi bien les cellules nerveuses que les cellules connectives, nous rattacherons les cellules épithéliales qui bordent le canal de l'épendyme. Celles qu'on retrouve dans la moelle adulte, petites et souvent ratatinées, ne peuvent pas faire soupçonner le rôle important que ces éléments ont joué dans la formation de la moelle, si on ne les a pas étudiés à différentes périodes de l'évolution.

Nous ne reviendrons pas sur l'aspect qu'elles présentent dans le tout premier développement de la moelle, car nous l'avons déjà décrit; mais nous les étudierons de suite dans la moelle d'un embryon de mouton, long de 25 millimètres. Ce sont alors de longues cellules présentant environ au milieu de leur corps un noyau, généralement ovalaire, d'un diamètre transversal, souvent supérieur à celui de la cellule; leur pro-

toplasma mou, peu réfringent, renferme de très fines granulations, il se termine à sa partie supérieure par une sorte de plateau très mince, qui souvent paraît porter une matière granuleuse; celle-ci est, je crois, due à un peu de liquide céphalo-rachidien, ou au plasma en occupant la place à cette époque de la vie embryonnaire, et qui s'est coagulé par l'alcool. L'extrémité inférieure de ces cellules se termine par un ou plusieurs longs prolongements très grêles qui paraissent traverser toute la moelle pour pénétrer jusqu'à la *membrana prima* de Hensen, ou tout au moins jusqu'à son proche voisinage. Ces prolongements m'ont toujours paru se terminer par une pointe fine et jamais par un élargissement; ils constituent ce qu'on nomme les fibres radiaires. (*fig.* 7).

Dans les moelles plus âgées, ces cellules conservent généralement le même aspect, sauf en ce que leur protoplasma devient de plus en plus ferme à mesure que l'âge de l'embryon augmente.

Les cellules qui forment le cône, dont nous avons eu l'occasion de parler plus haut, n'ont généralement qu'un seul prolongement. Il est très facile de les reconnaître même dans une dissociation, car elles restent généralement adhérentes les unes aux autres par leur extrémité inférieure.

Dans une dissociation de moelle d'un embryon humain de sept mois, ou d'un de brebis long de 40 centimètres, on trouve deux espèces de cellules épithéliales avec des caractères fortement tranchés: les unes, très longues, sont les cellules qui bordent la partie inférieure du canal de l'épendyme; les autres, plus courtes, ne mesurant pas plus de 22 μ de long, sont celles qui entourent le reste du canal. Ces dernières cellules sont formées par une masse de protoplasma peu granuleuse entourée d'une membrane bien nette, et contenant un noyau sphérique renfermant un nucléole; ces cellules portent un plateau et des cils vibratiles, leur pied est souvent bifurqué; entre elles on remarque des cellules très étroites, rappelant les cellules à bâtonnets de la rétine : ce sont probablement de jeunes cellules en voie de développement (*fig.* 38).

Entre ces deux formes de cellules, on rencontre surtout

dans les embryons plus jeunes, de cinq à six mois, toute une série d'intermédiaires, ce qui démontre que les cellules bordant le canal de l'épendyme chez l'adulte ne sont qu'un reste des cellules ayant joué un rôle très important ; en effet, à mesure qu'on les étudie dans des embryons de plus en plus âgés, plus on voit leur nombre et leur grandeur diminuer.

Dans la moelle d'un embryon humain de huit mois, on ne retrouve que des cellules courtes ; les cellules longues ont complètement disparu.

Après avoir joué un grand rôle dans la formation de la moelle, car tous les éléments propres à cet organe dérivent d'elles, les cellules épithéliales n'ont plus à remplir dans la moelle adulte que le rôle d'un épithélium de revêtement, pour protéger les éléments propres à cet organe contre l'action du liquide céphalo-rachidien.

Conclusions.

Les éléments propres de la moelle viennent tous par une série de transformations du neuro-épithélium primitif, qui lui-même n'est qu'un repli ou un épaississement de l'ectoderme.

La substance grise embryonnaire apparait sur les côtes des rangées de cellules épithéliales qui forment le tube neural vers le vingtième jour de l'embryon humain ; elle se montre d'abord sur les côtés inférieurs du tube neural, de sorte que la partie de cette substance qui deviendra la corne antérieure se développe avant celle qui formera la corne postérieure. C'est, du reste, un fait constant, que durant toute la durée du développement, les éléments des cornes antérieures précèdent dans leur formation ceux qui se trouvent dans les cornes postérieures.

La substance grise embryonnaire est formée par des cellules ayant un protoplasma émettant généralement plusieurs prolongements qui se dirigent dans divers sens. Cependant deux prédominent : l'un d'eux est parallèle à la direction des fibres radiaires venant des cellules avoisinant le canal de l'épendyme, c'est-à-dire que les fibres qui le suivent ont une direction rayonnée ; l'autre est dirigée de haut en bas et les

fibres qui le suivent forment, par leur réunion, la commissure antérieure. Ce sont les fibres qui ont cette direction, qui sont la cause de la démarcation nette qui existe entre les cellules épithéliales bordant le canal de l'épendyme et les cellules qui forment le rudiment de la substance grise, car les cellules qui touchent aux couches épithéliales vraies ont des prolongements se dirigeant en majorité de haut en bas; celles qui se trouvent plus à la périphérie ont, au contraire, des prolongements suivant de préférence une direction rayonnée.

Les noyaux des cellules de la substance grise embryonnaire sont, au début, de deux sortes : les uns se colorent vivement par le carmin et l'hématoxyline, ils sont généralement petits et ne mesurent chez le mouton que 4 à 5 μ ; les autres, plus gros, ayant de 7 à 8 μ, sont généralement sphériques, s'imbibent peu par les matières colorantes et renferment des granulations.

Je ne pense pas, comme l'a dit Boll, que cêtte différence dans les noyaux indique que les cellules possédant des noyaux d'une variété deviendront des cellules nerveuses, les autres des cellules de la névroglie (il y a toutefois une exception chez l'acanthias), car plus tard tous les noyaux deviendront semblables; mais je crois que cette différence dans les noyaux indique plutôt que les cellules à gros noyaux sont des cellules en voie de division.

Du reste, le protoplasma de toutes les cellules est exactement semblable: il est mou, il émet des prolongements de sa substance et ne possède pas de contours nets, comme c'est le propre de presque toutes les cellules embryonnaires.

Ces cellules étendent petit à petit leur domaine, jusqu'à ce qu'elles occupent les deux côtes du canal de l'épendyme et qu'elles le dépassent en haut et en bas.

Ce sont elles qui se transformeront, entre le deuxième et le cinquième mois de la vie utérine, en cellules nerveuses et en cellules de la névroglie; mais avant de subir cette transformation la différence qui existe pendant la première période de leur évolution entre leurs noyaux disparait.

De nos jours, malgré quelques sages avertissements, on a une tendance manifeste à considérer comme la caractéristique

d'une division cellulaire, sauf toutefois pour les globules blancs, les élégantes figures chromatiques qu'on obtient en colorant par des substances ayant une très grande élection pour les noyaux des cellules en voie de division. Cependant quelques auteurs reconnaissent que les figures chromatiques ne sont pas constantes, que souvent elles font défaut, mais qu'on rencontre toujours des figures achromatiques formées par les minces filaments incolores de l'aster.

La couche de cellules formant la substance grise embryonnaire se produit très rapidement, de nombreux vaisseaux y pénètrent, de sorte qu'on est en droit de penser que les changements qui se passent dans les cellules sont très actifs, et que, par conséquent, si les figures caryokinétiques sont aussi constantes qu'on le dit généralement, on devrait en rencontrer un grand nombre.

Telle avait été ma première idée : aussi ai-je été grandement étonné de ne pas en observer une seule, soit dans la substance grise se formant, soit à son voisinage immédiat, quoiqu'elles fussent très abondantes dans la première rangée de cellules qui bordent le canal de l'épendyme. J'ai mis alors à la recherche des figures achromatiques autant de soin qu'à celle de figures chromatiques ; le résultat fut également négatif, il y en avait un grand nombre dans les points où on observe les figures achromatiques, mais nulle autre part ailleurs.

En présence de ces faits, j'ai été amené à penser qu'il n'y a que deux hypothèses admissibles, pour expliquer la formation de cette substance, car il faut rejeter d'une manière absolue, du moins chez les mammifères, l'hypothèse qu'elle peut être formée par des éléments venant du mésoderme ou de l'entoderme, aucun fait ne venant justifier cette manière de voir.

La première, c'est que toutes les cellules de la moelle se forment surtout dans la première, quelques-unes dans la deuxième rangée des cellules qui bordent immédiatement le canal central, puisqu'elles émigrent de là vers la périphérie pour former la substance grise, ou bien que seules les cellules de la première rangée prolifèrent et repoussent les cellules

situées derrière elles et que celles-ci changent de forme à mesure qu'elles approchent de la périphérie.

Mais cette hypothèse me paraît difficilement admissible; du reste les cellules en voie de division sur les bords du canal de l'épendyme s'expliquent par le fait, que ce canal s'agrandit considérablement pendant cette période et cette augmentation ne peut se faire que parce que les cellules deviennent plus nombreuses.

Ce qui me porte à penser, que la division qu'on observe dans ce point est destinée à augmenter le nombre des cellules qui bordent le canal de l'épendyme, c'est que lorsque le fuseau se divise en deux parties, on voit que ses deux parties sont parallèles au bord du canal de l'épendyme et que la plaque équatoriale est perpendiculaire à ce bord, tandis que si ces cellules se divisaient pour former de nouvelles couches, cette plaque devrait être parallèle à ce bord et l'axe des deux fragments du fuseau lui être perpendiculaire.

La seconde hypothèse et celle qui me paraît la plus probable est la suivante, c'est qu'il existe pour les cellules formant la substance grise embryonnaire et les cellules qui l'avoisinent un autre mode de division ou plutôt de reproduction que celui connu sous le nom de division indirecte ou de karyokinèse.

Les cellules nerveuses ne font dans l'embryon de la brebis leur apparition, d'une façon nette et absolument certaine, qu'à l'époque qui correspond à la dixième semaine de la vie utérine de l'embryon humain; elles proviennent d'une transformation des cellules qui forment la substance grise embryonnaire. Les cellules nerveuses apparaissent simultanément dans cette substance dans deux groupes principaux : l'un est situé au bas de la corne antérieure, l'autre plus haut et sur le côté externe de cette corne. Ces deux groupes correspondent respectivement dans la moelle dorsale (la seule portion sur laquelle ont porté nos descriptions) au groupe antérieur et au groupe de la corne latérale; quelques autres cellules disséminées irrégulièrement se voient encore dans la corne antérieure.

Lorsqu'on examine ces cellules dans une préparation obtenue par dissociation, on voit qu'elles sont des cellules plus grandes que celles qui les environnent; leur forme est très variable, irrégulière; elles ont de longs prolongements très grêles, qui quelquefois se divisent; leur noyau est toujours volumineux, a un contour fort net; il renferme, outre des granulations peu distinctes, un ou deux nucléoles; leur protoplasma ainsi que ses prolongements se colorent faiblement par l'osmium; il est peu dense, rappelle comme aspect une émulsion d'albumine légèrement teintée en brun; il renferme souvent de nombreuses vacuoles quelquefois très petites, d'autres fois assez volumineuses; ces vacuoles ne se trouvent jamais dans les prolongements.

Entre cette forme, qui est la plus avancée et les cellules embryonnaires, qui constituent à cet âge la masse principale de la substance grise de la moelle, on rencontre toute une série d'intermédiaires.

Dans un embryon de mouton, long de 10 centimètres et correspondant comme âge à un fœtus humain de trois mois et demi, on voit encore dans la corne antérieure quelques cellules qui présentent le même aspect que celles que nous venons de décrire; mais généralement elles sont plus volumineuses, ont de nombreux prolongements, qui se ramifient souvent; leur noyau est volumineux, nettement délimité, renferme un ou deux nucléoles brillants; leur protoplasma se colore en brun clair par l'acide osmique; il renferme de grosses granulations peu réfringentes, qui ne sont jamais nettement délimitées, mais qui se confondent plus ou moins avec la masse générale qui les enveloppe.

Les prolongements des cellules nerveuses ont le même aspect que le protoplasma; ils se ramifient souvent; dans les cellules les plus développées on aperçoit généralement un prolongement plus grêle que les autres; comme jamais il ne se ramifie et qu'il paraît être formé par une substance homogène, nous avons tout lieu de croire que c'est le prolongement de Deithers.

Les cellules de la colonne de Clarke font leur apparition dans l'embryon de brebis, lorsque celui-ci n'a que 17 centi-

mètres de longueur, et qu'il correspond comme âge à un fœtus humain de quatre mois.

Jusqu'à ce que les embryons de mouton aient atteint une longueur de 25 centimères, ce qui correspond environ au cinquième mois et demi de la vie utérine de l'embryon humain, le protoplasma des cellules nerveuses des cornes antérieures ne change pas sensiblement d'aspect; il devient seulement plus ferme, et les prolongements augmentent de volume; il est alors plus facile de les voir se diviser, mais la structure de la cellule reste la même; c'est à cette époque qu'apparaissent les cellules des cornes postérieures.

A l'époque qui correspond au sixième mois de l'embryon humain et à cette époque chez celui-ci, on voit que dans quelques cellules des cornes antérieures la surface du protoplasma formant le corps cellulaire prend une apparence vaguement striée; cette apparence est due à ce que les granulations de protoplasma devenues plus fines se rangent en séries linéaires, mais de fibrilles proprement dites on n'en découvre pas la moindre trace; cet arrangement des granulations n'existe généralement pas dans tout le protoplasma d'une cellule, mais seulement dans une partie; il ne s'étend jamais dans les prolongements.

Au septième mois, la majorité des cellules des cornes postérieures présentent dans le protoplasma entourant le noyau, soit dans toute son étendue, soit seulement dans une partie, une différenciation fort nette, sous la forme de fibrilles excessivement grêles, entre lesquelles se trouvent les granulations protoplasmiques.

Au huitième mois, presque toutes les cellules des cornes antérieures possèdent une véritable structure fibrillaire; celle-ci s'étend même souvent dans les prolongements, tandis que dans celles des cornes postérieures la fibrillation n'est pas encore distincte.

Enfin, à la naissance, il est rare de voir des cellules qui ne soient pas striées; cependant on en rencontre toujours quelques-unes sur un certain nombre de préparations. Les cellules nerveuses sont à cette époque tout à fait semblables à celles de la moelle adulte, sauf en ce que leur volume est

moindre et en ce qu'elles ne renferment jamais de granulations pigmentair .

D'après les recherches de His, la substance blanche de la moelle serait formée uniquement par les prolongements venant des cellules nerveuses formant la substance grise; ils auraient d'abord l'aspect de fibres radiaires. Comme on l'a vu, mes recherches me conduisent à adopter complètement cette manière de voir, car d'abord on ne se rend pas compte comment les fibres de la substance blanche, qui sont certainement en rapport avec des cellules nerveuses, pourraient naître sous la forme d'éléments distincts de celles-ci; puis on ne trouve nulle part trace d'éléments spéciaux chargés de les former, comme l'ont prétendu Eichhorst et Boll.

Quant à l'origine des cellules qui se rencontrent à partir du troisième mois et demi sur les fibres de la substance blanche de la moelle, j'ai observé les faits suivants :

Dans la substance blanche de la moelle d'embryons de mouton ayant entre 10 et 25 centimètres de long, on trouve, outre les cellules de la névroglie, des cellules plus allongées dans un sens que suivant les autres, ces cellules ont un noyau ovalaire; le protoplasma assez épais autour du noyau diminue de plus en plus d'épaisseur à mesure qu'on s'éloigne de celui-ci, et se trouve bientôt réduit à une simple lame très mince.

Il est rare de trouver des cellules de cette espèce isolées; généralement, elles sont intimement appliquées sur une fibre nerveuse et lui constituent un manchon. Ces cellules ne possèdent pas de membrane d'enveloppe, aussi est-il difficile de voir leurs limites lorsqu'elles se trouvent appliquées sur une fibre nerveuse.

Lorsque ces cellules se trouvent appliquées sur les fibres, on voit, vers le cinquième mois, de la myéline se développer entre elles et les fibres; quelquefois la myéline apparaît sous la forme de fines gouttelettes, mais plus souvent sous celle d'une mince lamelle, qui acquiert petit à petit une grande épaisseur, en même temps qu'elle prend une coloration plus foncée par l'acide osmique; en un mot elle se développe autour des cy-

lindres-axes des fibres de la moelle, comme autour de ceux des nerfs périphériques.

Dans les nerfs périphériques, les cellules qui entourent les cylindres-axes viennent des cellules connectives périphériques; celles qui se trouvent autour des fibres de la moelle ont, d'après mes recherches, une autre origine. Il me semble certainement, comme l'a dit Boll, qu'elles viennent des cellules de la substance grise; en effet, dans la moelle d'embryons ayant entre 10 et 15 centimètres de long, outre les cellules de la névroglie, on rencontre d'autres cellules qui paraissent n'être que de simples cellules embryonnaires, au voisinage d'autres cellules qui présentent entre ces dernières et les cellules de recouvrement des cylindres-axes, toute une série de transitions.

Dans un travail, que j'ai publié précédemment sur le développement des fibres nerveuses périphériques, j'ai dit que je pensais que la couche du protoplasma qui recouvre les cylindres-axes devait jouer un certain rôle dans la formation de la myéline. Les recherches que j'ai faites sur le développement des éléments de la moelle me confirment dans cette opinion. En effet, il me semble qu'il est difficile d'admettre qu'une substance aussi spéciale que la myéline se développe dans deux cellules d'origine aussi différentes que la cellule de revêtement des tubes nerveux périphériques et la cellule de revêtement des tubes de la substance blanche. Mais, si l'on admet que la substance qui les englobe d'abord, et leur forme par la suite à chacune séparément une enveloppe et qui est de même origine dans les fibres centrales, que dans les fibres périphériques, joue un rôle dans la formation de la myéline, l'origine de cette dernière substance me paraît recevoir une explication rationnelle.

La principale différence qui existe dans les tubes nerveux périphériques et les tubes nerveux centraux, consiste en ce que les premiers ont une membrane d'enveloppe (la gaine de Schwann), tandis que les seconds n'en possèdent pas et que les noyaux des tubes périphériques sont logés dans une encoche de la myéline, tandis que ceux des fibres de la moelle sont logés durant le développement et à l'état adulte à la sur-

face de la couche de myéline ; mais les noyaux de ces deux espèces de fibres sont toujours entourés de protoplasma.

Les cellules de la névroglie de la moelle ne commencent à devenir distinctes des cellules embryonnaires, formant alors la grande masse de la moelle, que lorsque l'embryon de la brebis a atteint une longueur de 10 centimètres (il correspond alors à un fœtus humain de trois mois et demi). Elles se montrent alors, sous la forme de masses granuleuses peu réfringentes, ayant quelques pointes d'excroissance également granuleuses ; entre cette forme et les cellules embryonnaires à protoplasma presque homogène, on rencontre toute une série d'intermédiaires.

Puis, elles revêtent la forme de cellules ayant peu de protoplasma autour de leur noyau, mais possédant par contre de nombreux prolongements se ramifiant souvent; leur protoplasma est homogène, transparent comme du verre, mais renferme de grosses granulations.

Lorsque l'embryon du mouton a atteint 17 centimètres de long (quatrième mois de l'embryon humain), les cellules de la névroglie se présentent sous la forme de cellules renferman un noyau volumineux, au milieu d'une masse de protoplasma transparente comme le verre, se colorant très faiblement par l'osmium, émettant des prolongements grêles et souvent ramifiés, présentant quelquefois une extrémité renflée, qui indique que le protoplasma qui les forme est mou, un peu élastique, et qu'il est revenu sur lui-même, par suite des tiraillements que la cellule a subis pendant la dissociation ; dans ce protoplasma on trouve généralement quelques fines granulations.

Lorsque l'embryon a 25 centimètres, ces cellules présentent un très grand développement, leurs prolongements sont très nombreux et se ramifient souvent : ils ont la même constitution que le protoplasma périnucléaire.

A partir de cet âge et pour se prolonger un peu au delà de la naissance chez le mouton et l'embryon humain, les cellules subissent les transformations suivantes, pour prendre les caractères de cellules adultes. Ces transformations ne s'effec-

tuent pas dans toutes les cellules à la fois, mais seulement dans certaines d'entre elles.

D'abord les granulations, qui sont dans le protoplasma de la cellule deviennent moins réfringentes et se confondent avec lui, puis quelques-uns des prolongements prennent un aspect rigide, ferme et homogène et deviennent d'un volume égal dans toute leur longueur, ils ne présentent plus trace de division ; les autres prolongements gardent le même aspect que le protoplasma d'où ils viennent.

Arrivée à cet état, la cellule peut s'acheminer vers son complet développement suivant l'un des deux modes suivants : ou bien toutes les fibres subissent la transformation rigide, avant que le protoplasma entourant le noyau présente la moindre trace de différenciation, c'est-à-dire, qu'il présente des côtes rigides, qui sont dues aux fibres qui le traversent sans se confondre avec lui ou entre elles ; ou bien une, deux ou trois fibres traversent le protoplasma à l'état différencié, tandis que les autres prolongements continuent à être des prolongements protoplasmiques.

La cellule présente alors une partie adulte et une partie embryonnaire.

Lorsque la cellule de la névroglie est sur le point d'avoir ses prolongements différenciés, sa masse de protoplasma est considérable ; elle diminue pendant cette différenciation, de sorte qu'on est porté à penser que le protoplasma se condense pour former la partie différenciée.

Souvent, lorsque les cellules différenciées de la névroglie sont jeunes, on voit que l'extrémité de leurs prolongements est renflée, comme nous l'avons déjà vu dans les cellules à prolongements protoplasmiques ; ce fait, joint à ce qu'il est très rare de voir dans une préparation par dissociation des prolongements des cellules de la névroglie détachés des cellules, me porte à penser que ces cellules de la névroglie forment un immense réseau enfermant dans ses mailles tous les éléments nerveux de la moelle.

S'il ne fait aucun doute que les cellules de la névroglie se trouvant dans la substance grise embryonnaire se forment aux dépens de quelques-unes des cellules embryonnaires qui

constituent au début cette substance, l'origine de celles qui se trouvent dans la substance blanche est moins bien établie. Pour Eichhorst, elles viennent d'une transformation des globules lymphatiques; mais cette hypothèse me paraît difficilement admissible, car on n'a jamais vu ces éléments se transformer en d'autres et surtout en cellules aussi différenciées que celles de la névroglie. Boll prétend que ces cellules forment au début une masse unique multinucléée, qui plus tard se fractionne en cellules, chaque noyau devenant le centre d'une cellule.

Il est une autre hypothèse qu'on pourrait émettre, mais qui ne me paraît pas plus vraie, que celle qui fait provenir les cellules de la névroglie des globules blancs, c'est qu'elles se forment aux dépens des cellules connectives embryonnaires, qui pénétreraient par migration dans la substance blanche; mais les caractères des cellules connectives sont si différents de ceux des cellules de la névroglie, que cette hypothèse doit être rejetée de suite. Quant à l'hypothèse de Kœlliker qui suppose que ce sont des éléments propagés le long des vaisseaux, il est difficile de la discuter, car elle manque de précision.

Il me paraît plus probable qu'elles viennent de cellules de la substance grise, qui pénètrent entre les fibres de la substance blanche; en effet, à l'état adulte, ainsi que durant tout le développement, les cellules de la névroglie, qu'elles proviennent de la substance blanche ou de la substance grise de la moelle, présentent exactement les mêmes caractères. Puis les différenciations qu'elles offrent ne se retrouvent que dans les cellules d'origine épithéliale; ainsi on peut les comparer jusqu'à un certain point aux cellules du corps muqueux de Malpighi (Renaut), aux cellules de soutènement de la rétine (Ranvier), aux cellules du tissu dit *muqueux* du sac dentaire, qui toutes sont, comme les cellules de la névroglie, d'origine ectodermique.

Le fait suivant milite fortement en faveur de cette manière de voir : lorsque des cellules commencent à se voir dans les cordons de la substance blanche, on observe une diminution considérable dans le nombre des éléments jeunes qui com-

posent la substance grise. On ne peut expliquer cette diminution qu'en admettant qu'un certain nombre de ces éléments ont émigré, car on n'observe pas la moindre trace de résorption ni agrandissement du volume de la substance grise comparativement à un âge plus jeune, âge dans lequel il ne se trouvait pas d'éléments cellulaires dans la substance blanche.

EXPLICATION DES PLANCHES.

Planche XII.

Figures 21 et 22. — 500 diamètres

Deux cellules de la névroglie de la moelle d'un embyron de brebis, long de 17 centimètres.

On voit que le protoplasma de ces cellules a considérablement augmenté de volume et que les prolongements sont formés par lui. Le protoplasma toujours transparent comme du verre, ne renferme plus que de fines granulations. Souvent, au point de brisure, on voit qu'un peu de la substance des prolongements est revenue sur elle-même, comme l'aurait fait une substance molle et un peu élastique.

Figure 23. — 50 diamètres.

Coupe transversale de la moelle d'un embryon de brebis long de 25 centimètres.

Acide osmique et alcool. Picro-carminate d'ammoniaque.

a. Canal de l'épendyme.

b. Cellules épithéliales bordant ce canal.

c. Commissure antérieure avec les longs prolongements des cellules épithéliales qui bordent la partie inférieure du canal de l'épendyme et qui vont s'insérer sur l'extrémité du repli de la pie-mère logé dans la scissure antérieure.

d. Cellules nerveuses de la corne antérieure.

e. Cellules nerveuses de la corne postérieure.

f. Cellules de la corne latérale.

o. Cellules de la colonne de Clarke.

k. Cordon postérieur.

m. Cordon latéral.

g. Cordon antérieur.

Figures 24 et 25. — 500 diamètres.

Deux cellules nerveuses de la corne antérieure de la moelle d'un embryon de mouton long de 25 centimètres.

Dans ces deux cellules le protoplasma est encore uniquement granuleux ; cependant on commence à y apercevoir un arrangement fibrillaire des granula-

tions protoplasmiques, arrangement surtout marquée dans la cellule représentée par la figure 25.

a. Prolongement de Deithers.

Figure 26. — 500 diamètres.

Une cellule de la névroglie de la moelle d'un embryon de mouton de 25 centimètres de long.

Cette cellule à protoplasma central très développé et ayant de longs prolongements représente une des formes les plus ordinaires de ces cellules à cet âge ; le protoplasma très réfringent et transparent, contient quelques granulations très réfringentes ; beaucoup de celles qui sont représentées sur cette figure n'appartiennent pas au protoplasma de la cellule, mais sont situées en dehors de lui.

Planche XIII.

Figure 27. — 500 diamètres.

Une cellule de la névroglie de la moelle d'un embryon de mouton de 25 centimètres de long.

Cette cellule, qui représente presque la cellule en pinceau de Boll, est une forme assez commune des cellules de la névroglie à cet âge ; le protoplasma est très développé ; les prolongements nombreux sont protoplasmiques ; beaucoup des granulations qui sont figurées sur ce dessin, ne sont pas comprises dans la cellule, mais lui sont extérieures.

Figures 28 et 29. — 500 diamètres.

Deux cellules nerveuses des cornes antérieures de la moelle d'un fœtus humain de 6 mois; ces deux cellules ont un protoplasma finement granuleux, leurs prolongements, sauf celui de Deithers *a*, se ramifient un grand nombre de fois ; quelques ramifications seules seront représentées sur les dessins.

Figures 30, 31 et 32. — 500 diamètres.

Trois cellules de la névroglie de la moelle d'un embryon humain de 6 mois à différents états de développement ; toutes ces cellules sont entourées de matière granuleuse plus ou moins abondante, ce qui n'empêche pas qu'on puisse voir sur elles que quelques-uns de leurs prolongements sont différenciés. Ces cellules sont des cellules avancées dans leur développement, car dans une moelle d'un embryon de cet âge on rencontre un grand nombre qui ne présentent aucun signe de différenciation.

Figure 33. — 48 diamètres.

Coupe transversale de la moelle d'un embryon humain de 7 mois.

La moelle sur laquelle a été pratiquée cette coupe avait été durcie par la méthode de Deithers et les coupes colorées au picro-carminate d'ammoniaque, elles ont été ensuite partiellement décolorées par un mélange d'acide formique et d'alcool (Méthode de coloration de Ranvier).

a. Canal de l'épendyme.

b. Cellules épithéliales bordant ce canal.

c. Commissure antérieure.
d. Commissure postérieure.
e. Cellules de la corne antérieure.
f. Cellules de la colonne de Clarke.
g. Cellules de la corne postérieure.
k. Cellules de la corne latérale.
i. Scissure postérieure.
j. Scissure antérieure.
l. Cordon postérieur.
m. Cordon latéral.
n. Cordon antérieur.

Planche XIV.

Figures 34 et 35. — 500 diamètres.

Deux cellules des cornes antérieures de la moelle d'un embryon humain de 7 mois.

Ces deux cellules bien développées représentent l'état de développement le plus commun à cet âge des cellules de cette corne ; on voit dans toutes deux que dans le protoplasma central il existe dans certains points de fines fibrilles, mais il n'y en a aucune dans les prolongements.

a. Prolongement de Deithers.

Figure 36. 500 — diamètres.

Une cellule de la névroglie de la moelle d'un embryon humain de 7 mois ; les prolongements de cette cellule ne sont déjà plus formés par du protoplasma, ils sont plus fermes et plus homogènes qu'ils ne le sont dans les cellules où il n'existe pas encore de différenciation, et en plus ils ne se ramifient jamais.

Figure 37. — 500 diamètres.

Une cellule de la névroglie de la moelle d'un embryon humain de 7 mois. Les prolongements de cette cellule sont les uns différenciés, les autres ne le sont pas et sont de simples prolongements protoplasmiques ramifiés.

a. Prolongements différenciés.
b. Prolongements protoplasmiques.

Figure 38. — 500 diamètres.

Un petit groupe des cellules épithéliales qui bordent le canal de l'épendyme (côtés latéraux, voir page 409). Ces cellules sont de simples cellules à cils vibratiles; entre quelques-unes on aperçoit des cellules plus étroites que les autres, comme des cellules en voie de formation.

Figure 39. — 500 diamètres.

Une cellule nerveuse des cornes antérieures de la moelle d'un embryon humain de 8 mois.

Cette cellule a ses prolongements fort bien développés; les granulations pro-

toplasmiques sont très fines et les fibrilles se voient même un peu dans les prolongements.

PLANCHE XV.

Figure 40. — 500 diamètres.

Une cellule nerveuse des cornes antérieures de la moelle d'un embryon humain de huit mois.

Cette cellule a des prolongements qui montrent tous, sauf bien entendu celui de Deithers, de fines fibrilles.

Fig. 41 et 42. — 500 diamètres.

2 cellules de la névroglie d'un embryon humain de 8 mois. Dans ces deux cellules, les prolongements sont fort nettement différenciés du protoplasma qui n'occupe qu'un très petit espace autour du noyau.

Fig. 43.

Une cellule nerveuse des cornes antérieures de la moelle d'un embryon humain né à terme et ayant vécu 4 jours.

Dans cette cellule, fort bien développée, on voit la structure fibrillaire du protoplasma et des prolongements (sauf celui de Deithers) d'une façon fort nette. Presque toutes les cellules de moelles d'enfants nés à terme que j'ai eu l'occasion d'examiner montraient une structure semblable.

Fig. 44. — 500 diamètres.

Une cellule de la moelle d'un jeune veau né à terme et ayant été tué 8 jours après sa naissance.

Fig. 45.

2 cellules de la névroglie de la moelle d'un embryon humain de 8 mois. Ces cellules n'ont pas encore leurs prolongements différenciés; entre eux se voient des granulations.

b. Cellule prise dans la substance grise.

c. Cellule prise dans la substance blanche.

Fig. 46.

Coupe de la substance blanche d'un mouton à terme.

a. Cellule de la névroglie.

b. Tubes nerveux.

PLANCHE XVI.

Fig. 47. — 300 diamètres.

Coupe longitudinale de la moelle d'un embryon de mouton long de 45 millimètres. Le cordon antérieur et un peu de la substance grise sont seuls représentés ici.

a. Substance grise.
b. Substance blanche.
p. Pie-mère décolée de la substance blanche par l'action des réactifs.

On voit dans cette substance, d'abord quelques noyaux, puis de longues fibres transversales, c'est-à-dire allant de la substance grise à la pie-mère : ce sont probablement des fibres radiaires, car la coupe passe au-dessus des points où se trouvent les racines antérieures.

Fig. 48. — 500 diamètres.

Un peu de la substance blanche d'un embryon de mouton de 45 millimètres de long dissociée par l'alcool au tiers.

On voit que les fibrilles très fines sont souvent formées de petits grains posés bout à bout.

Fig. 49. — 500 diamètres.

Un peu de la substance blanche d'un embryon de mouton de 10 centimètres de long. Les fibrilles sont plus grosses que dans la substance blanche de l'embryon de 45 millimètres, et en même temps les séries de granulations en en séries longitudinales sont plus rares.

Fig. 50 et 51.

Coupe transversale d'un nerf périphérique et d'une portion du cordon antérieure de la substance blanche de la moelle d'un embryon de mouton de 45 millimètres de long. Ces deux coupes ont été exécutées sur la même pièce, pour que l'action des réactifs soit bien la même.

Fig. 50.

a. Tissu conjonctif engainant les faisceaux nerveux.
b. Rudiment de la gaine lamelleuse.
c. Faisceau nerveux.
d. Vaisseau.

Fig. 51.

a. Pie-mère décolée du cordon par les réactifs.
b. Fibres de la substance blanche dissociées en faisceau irrégulier par les réactifs.
c. Vaisseau.

Fig. 52. — 500 diamètres.

5 tubes nerveux de la substance blanche d'un embryon de brebis long de 23 centimètres. Ces tubes nerveux sont entourés de myéline plus ou moins développée. *a* et *d* ont leur gaine de myéline brisée et laissent voir le cylindre d'axe.

Plusieurs montrent au-dessus de la myéline un peu de protoplasma qui est surtout en relief lorsqu'il contient une goutte de myéline et que celle-ci est placée de profil.

Fig. 53.

Coupe transversale de la partie supérieure d'une moelle d'une grenouille verte.

Acide osmique et alcool. Picro-carminate d'ammoniaque.

Cette figure est faite pour montrer : que la commissure postérieure est surtout formée par des cellules de la névroglie, ce qui se voit admirablement bien ici, car les éléments nerveux font défaut, sauf tout à fait à la partie supérieure, puisque les cellules épithéliales bordant le canal de l'épendyme passent petit à petit l'état de cellules de la névroglie.

a. Canal de l'épendyme.

b. Cellules épithéliales bordant la partie inférieure et les parties latérales de ce canal.

c. Commissure postérieure formée uniquement de cellules de la névroglie.

d. Commissure antérieure dans laquelle on voit les longs prolongements des cellules épithéliales aller jusqu'à la scissure antérieure et les fibres commissurables aller d'un côté à l'autre de la moelle.

h. Fibres commissurales.

e. Substance grise de la corne.

e a. Cordons antérieurs.

c p. Cordons postérieurs.

IV

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES SUR LA MALADIE DE BRIGHT,

Par le Dr MARIANO SEMMOLA,

Professeur de l'Université de Naples, médecin en chef des hôpitaux, etc., etc.

MÉMOIRE PRÉSENTÉ A L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DE PARIS
DANS LA SÉANCE DU 5 JUIN 1883.

(Planches XVII et XVIII.)

TROISIÈME PARTIE.

En parcourant les recherches précédentes et les conclusions auxquelles on parvient sur les conditions chimico-biologiques qui président à la production de l'albuminurie en général, il est facile de s'apercevoir combien en est éclaircie la pathogénie brightique, et comment elles conduisent à reconnaitre que le point de départ de la maladie de Bright est vraiment une altération générale des travaux nutritifs déterminée par une dyscrasie des albuminoïdes du sang (hétéralbuminémie) lesquels deviennent incapables de fonctionner par leur diffusibilité caractéristique, et qui en conséquence doivent être éliminés de l'organisme comme des substances étrangères par tous les émonctoirs et en première ligne par les reins. Cette doctrine hématogène que j'ai toujours soutenue depuis trente-trois ans, en la développant dans tous mes travaux successifs avec les arguments si démonstratifs que je

viens de compléter, m'avait en même temps fourni la conviction que la maladie des reins était un fait secondaire et même la conséquence nécessaire de l'irritation fonctionnelle que l'appareil rénal doit subir pour éliminer l'albumine devenue inassimilable et en conséquence inutile au maintien des fonctions de l'économie vivante. En jugeant de la sorte, je ne faisais que suivre les lois élémentaires de la physiologie des sécrétions, me semblant presque banal de répéter ici que lorsque la qualité d'un liquide sécrété est changée, c'est-à-dire qu'il présente une constitution chimique différente du type normal, il est indiscutable que les éléments histologiques destinés à sa filtration doivent ressentir les effets nuisibles des substances étrangères au type normal de la sécrétion, qui doivent être éliminées avec les substances ordinaires et physiologiques.

J'ose dire qu'il n'y aurait pas même besoin de contrôler par l'expérience une semblable loi de logique expérimentale. En me basant sur ces convictions et sur l'état de la physiologie expérimentale en 1861, je conclus dans le mémoire présenté à cette Académie, contrairement à tout ce qui, à cette époque, avait cours dans la science : 1° que la filtration de l'albumine dans l'urine n'a pas besoin d'une altération morbide préalable des reins comme condition nécessaire, mais que le passage de l'albumine à travers le filtre rénal est capable à la longue d'engendrer dans le tissu des reins des troubles qui commencent par l'hyperémie simple et par un état phlegmasique, et finissent avec la désorganisation complète, en donnant lieu ainsi à une maladie tout à fait incurable ; 2° que la maladie des reins se développe en proportion de la quantité et de la qualité de l'albumine excrétée et du temps pendant lequel ce phénomène a lieu, c'est-à-dire en proportion de l'effort que l'organe doit subir pour sa fonction pervertie ou exagérée ; 3° que cette altération rénale a besoin d'ordinaire de longs mois et même de quelques années pour s'établir.

De sorte que pour moi était évident, depuis cette époque, l'enchaînement des successions morbides des différentes périodes de la maladie de Bright proprement dite, et tout cela je l'avais déduit rigoureusement par la connaissance de l'in-

fluence de l'alimentation sur l'albuminurie, par les réaction chimiques de l'albumine des brightiques différentes de l'albumine normale, par les lois les plus banales de la physiologie et par l'examen rigoureux et suivi des cas cliniques de vrai maladie de Bright depuis sa première période, laquelle seule permet l'étude de la filiation des symptômes.

Je n'ai jamais su m'expliquer les oppositions systématiques que les anatomistes à tout prix m'ont adressées en disant qu'il était impossible et même absurde de vouloir expliquer par la doctrine hématogène la localisation rénale, c'est-à-dire le développement d'un processus morbide, qui selon cette école anatomiste doit constituer toute la vraie maladie et le premier anneau de la chaîne morbide jusqu'à la mort, laquelle, au fait, est causée précisément par les dernières phases du processus morbide rénal. Au contraire, selon moi, c'est précisément la localisation rénale que l'on ne pourrait pas exp iquer sans reconnaître une altération préalable du sang, comme je l'ai déjà développé dans la première partie de ce travail : de façon que sous le point de vue pathogénique la doctrine néphrogène rencontre des abîmes bien plus infranchissables qu'il ne soit l'idée naturelle et logique de reconnaître les altérations rénales comme conséquence de la dycrasie des albuminoïdes et de l'albuminurie. Au fait, comme j'ai déjà dit plus haut, en suivant tout simplement la physiologie des sécrétions, il était selon moi, tout à fait naturel et même nécessaire d'admettre que le passage d'une substance étrangère à travers le rein ne pouvait pas être indifférent et devait produire une irritation fonctionnelle tellement exagérée et anormale, qu'il en devait résulter par force, comme dans toutes les irritations fonctionnelles de ce genre, un état morbide des éléments histologiques propres à cette fonction. Et comme il arrive pour tous les organes, cette irritation fonctionnelle exagérée ou anormale se traduit en rapport de sa durée, soit par un état simplement hyperémique, soit par un état inflammatoire de cette partie de l'organe qui est destiné à accomplir la fonction, et ce trouble se propage aussi aux parties voisines si la cause première persiste longtemps. Ce principe est applicable à toutes les fonctions, et il serait trop banal d'insister sur

cette loi de physiopathologie. Mais sans besoin de recourir à à des généralités, c'est le rein lui-même qui se charge de démontrer la vérité de ce principe. Est-ce que le rein reste indifférent lorsqu'il est forcé de fonctionner d'une manière exagérée avec la simple polyurie, et à plus forte raison avec la polyurie diabétique? Non, et je crois inutile de rappeler ici les altérations histologiques que l'on rencontre dans ces cas (depuis la simple hyperémie jusqu'aux états de dégénérescence graisseuse plus ou moins avancés de l'épithélium des tubes urinifères, Picot, Jaccoud, etc.). Est-ce que le passage de la cantharidine, circulant, même dans une proportion infinitésimale, vis-à-vis de la masse sanguine, ne produit pas des néphrites caractéristiques?

Un excès d'acide urique qui doit s'éliminer, même en dissolution dans l'urine, irrite le filtre rénal, et remarquez bien qu'il s'agit ici d'une substance qui appartient à l'urine normale, non pas d'une substance étrangère à la composition de l'urine, et cependant son excès suffit pour produire un effet pathologique. Il était donc tout naturel pour moi d'admettre que l'appareil rénal forcé à éliminer une substance telle que l'albumine qui, à l'état normal, n'est pas destinée à traverser le glomérule, devait produire une irritation morbide analogue à celle qu'un grain de sable produirait dans l'œil, ou un aliment pourri produirait dans l'estomac, etc., etc. Ce n'était donc pas une hypothèse que j'émettais il y a un quart de siècle, que « le processus brightique rénal devait être une conséquence nécessaire de la filtration de l'albumine ». (*Acad. de médecine de Paris,* 1861.) En raisonnant de la sorte, il était impossible de ne pas admettre que le passage de l'albumine à travers le rein constituait un effort fonctionnel de caractère anormal, et, en conséquence, devant produire nécessairement des troubles hyperémiques ou inflammatoires analogues à ceux que le rein subit lorsqu'il est forcé d'éliminer des principes qui sont étrangers à la constitution de l'urine normale, comme l'albumine. Et veuillez bien remarquer, Messieurs, que, pour le moment, ce n'est pas question d'une albumine normale ou malade. Fût-elle l'albumine brightique, la meilleure albumine, biologiquement parlant, la sérine la plus parfaite, cela m'est

bien égal. Du moment que cette sérine doit forcément venir en contact des éléments histologiques, qui, à l'état normal, ne doivent pas même la soupçonner pour ainsi dire, son passage ne peut être que nuisible. Si l'on renonce à ces raisonnements qui sont basés sur la physiologie la plus élémentaire pour s'accrocher à tout prix à bâtir l'histoire des processus morbides seulement sur les cellules et sur les tissus, sans tenir compte des rapports qu'ils ont avec le milieu et la fonction (déterminisme), j'avoue franchement que je ne comprends plus rien au progrès scientifique de la médecine.

A l'époque dans laquelle j'avançais ces conclusions si logiques et basées sur la simple physiologie, l'on n'avait pas encore, comme l'on a à présent, une connaissance aussi étendue de l'influence que les conditions chimiques du sang sont capables d'exercer sur les reins lorsque ces organes sont destinés à éliminer des principes hétérogènes qui se trouvent circulants. Je ne veux pas ici faire mention des substances médicamenteuses ou toxiques, comme par exemple le chromate d'ammoniaque, l'essence de thérébentine, etc., etc., et je veux me borner aux exemples qui se rapportent à des substances organiques animales, soit physiologiques, soit de production accidentelle et pathologique. L'on sait très bien que, dans l'ictère, les reins s'irritent par le passage de la bile, et que, lorsque l'ictère a eu une certaine durée, les épithéliums canaliculaires sont très altérés, et on retrouve dans l'urine des cylindres même sans albumine. (Nothnagel, Picot, Jaccoud, etc.)

Les recherches de mon éminent ami et confrère, le professeur Bouchard, ont prouvé que, dans plusieurs maladies aiguës et surtout dans les maladies infectieuses, l'on trouve des néphrites produites par le passage des bactéries à travers le rein; et, dans d'autres cas, je pense qu'il serait tout à fait naturel de trouver des irritations rénales produites par le simple passage de ces nombreux alcaloïdes qui se forment dans l'organisme sous l'influence des processus morbides aigus, je veux dire des ptomaïnes découvertes par le célèbre chimiste italien F. Selmi, et si bien étudiées par mon savant ami le professeur A. Gauthier, dont le rôle dans la production d'un grand nombre de symptômes nerveux qui accompagnent ces

maladies aiguës est de la plus grande portée, et je crois qu'il donnera tôt ou tard la clef pour expliquer les successions morbides qu'en vain, jusqu'ici, l'histologie pathologique a présumé pouvoir éclaircir; parce que, réellement, ces phénomènes nerveux sont avant tout des phénomènes d'ordre chimique et non pas d'ordre morphologique, c'est-à-dire qu'ils sont des vrais empoisonnements produits par des substances que l'organisme fabrique dans son sein sous l'influence des processus infectieux aigus.

Donc, la conclusion est très simple, et correspond précisément à ce que j'avais avancé en 1861, c'est-à-dire que le passage de l'albumine à travers le filtre rénal doit nécessairement produire un état morbide des reins. Il est vraiment inexplicable de songer que mes adversaires ont objecté souvent que cette conclusion n'était pas admissible, parce que l'albumine est une substance organique normale, et que, en conséquence, ils ne pouvaient pas comprendre comment cette substance aurait été capable de produire une irritation fonctionnelle avec des conséquences pathologiques. Et c'est au nom de la médecine expérimentale qu'on fait de pareilles objections! Il n'y a pas besoin d'arriver jusqu'à la médecine expérimentale, et il suffit de la plus ancienne physiologie pour savoir que l'albumine est une substance normale lorsqu'elle est circulante dans les liquides intra-organiques, mais pas lorsqu'elle est forcée de sortir à travers les organes dépurateurs. Voilà l'erreur fondamentale des adversaires acharnés de la doctrine hématogène. Ils ont cru très naïvement et très sérieusement que, seulement, parce que l'albumine n'était pas de la cantharidine ou du chromate d'ammoniaque, son passage à travers le rein était incapable de produire une hyperémie ou un état phlegmasique. C'est une erreur inconcevable de logique expérimentale et de médecine scientifique, et, en conséquence, je pourrais m'épargner d'y insister davantage. Mais, permettez-moi de faire une dernière remarque. Ce raisonnement n'admet pas la moindre objection tout en s'agissant de l'albumine normale, c'est-à-dire de la sérine; mais il est facile de comprendre combien ce raisonnement devient plus grave si l'on songe que, dans la maladie de Bright, ce n'est pas de l'albumine nor-

male qui doit être éliminée par le rein, mais une albumine altérée, une albumine hétérogène, et il faut bien se rappeler, quand on s'occupe des recherches biologiques, que, même les plus petites différences dans la constitution chimico-moléculaire des principes immédiats organiques qui prennent part au mécanisme de la nutrition, jouent le plus grand rôle, et qu'il est impossible de prévoir avec nos connaissances actuelles de chimie biologique, les degrés d'influence nuisible des albuminoïdes qui s'éloignent du type physiologique. Voilà pourquoi j'ai si longuement insisté sur les altérations et les changements si faciles qui arrivent dans la constitution des albuminoïdes et sur le caractère de la diffusibilité pathologique de l'albumine du sang dans la maladie de Bright.

Il faut avouer que plusieurs savants pathologistes n'ont pas bien saisi dans leurs ouvrages le vrai sens et la haute portée des influences exercées sur les tissus vivants par des changements minimes et même inappréciables par des réactions chimiques des principes immédiats circulants, et cependant ces changements chimico-moléculaires constituent le vrai secret de la série innombrable des vices de nutrition, que la clinique nous fait constater tous les jours, et que la chimie biologique est impuissante à démontrer! En conséquence, j'aurais pu me passer du contrôle expérimental direct des conclusions que j'avais formulées depuis 1861, en me basant sur des principes biologiques aussi inébranlables et sur l'examen rigoureux des faits cliniques, et cela surtout après que le professeur Stokvis, lors de ma dernière communication sur l'albuminurie au Congrès de Londres, me fit l'honneur de prendre la parole dans la section de médecine pour déclarer que ses observations confirmaient pleinement mes conclusions sur ce point.

Mais pour rendre complète la démonstration de ma doctrine hématogène, et pour la mettre à la portée aussi des adversaires systématiques, j'ai entrepris une série de recherches de laboratoire, qui constituent un des buts principaux de cette communication.

Il s'agit de provoquer, artificiellement, une albuminurie qui puisse reproduire dans la mesure la plus probable l'albu-

minurie brightique, jugée selon ma doctrine, c'est-à-dire qu'il s'agit de produire un passage d'albumine à travers les reins, qui soit déterminé par le besoin incessant de l'organisme, de se débarrasser d'une albumine inassimilable. En conséquence, il était naturel d'abandonner tous les artifices de laboratoire par lesquels l'on peut produire l'albuminurie expérimentale avec des mécanismes complexes qui troublent directement ou indirectement la circulation et la nutrition rénale, et qui conduiraient à des conclusions absurdes. Ainsi, par exemple, la ligature des vaisseaux, l'injection abondante d'eau dans les veines, le vernissage de la peau (même partiel) par des enduits imperméables, etc., etc., doivent être exclus sans discussion, parce que ces moyens produisent plusieurs effets en même temps et aussi parce qu'ils mettent en jeu une condition tout à fait différente de l'*hétéralbuminémie*, comme je l'ai jugée d'après les données précédentes, c'est-à-dire le changement de pression très considérable et presque cause unique d'albuminurie [1]. Il y a aussi une autre raison non moins fondamentale, c'est-à-dire que l'albuminurie expérimentale qu'on peut produire par ces artifices n'est pas conciliable avec le prolongement de la vie de l'animal pour des mois, ce qui est une condition fondamentale pour déterminer jusqu'à quel point le passage de l'albumine pendant longtemps est capable d'altérer graduellement les éléments de l'appareil sécréteur.

C'est précisément la condition d'un passage d'albumine très lent et durable qui peut réaliser artificiellement la condition des reins des brightiques qui subissent l'influence de la dyscrasie albumineuse ou *hétéralbuminémie* pendant des mois et même des années avant d'arriver à la néphrite confirmée.

Après tout, les albuminuries mécaniques produisent des désordres directs dans la circulation rénale, lesquels doivent

[1] Je dois insister beaucoup sur cette considération, parce que jai lu dans la *Rivista Internazionale* (Napoli, Maggio 1884) le commencement d'un travail dans lequel l'auteur, pour étudier les effets du passage de l'albumine à travers le rein, injecte dans la jugulaire d'un chien 500 centimètres cubes d'eau dans laquelle il a délayé un blanc d'œuf, etc. etc. C'est trop fort!...

avoir sans aucun doute une influence considérable dans la production des processus morbides secondaires dans ces organes, et alors les conditions artificielles de l'albuminurie deviennent complexes, et il est impossible de conclure sur les effets propres au simple passage de l'albumine.

Je me permets ici de rappeler, tout à fait en passant, que dans les nombreuses expériences qu'on a faites pour produire l'albuminurie dans le but d'éclaircir la pathogénie brightique, on a trop souvent oublié la considération, qui est pour moi fondamentale dans les recherches de pathologie expérimentale, de ne pas troubler brusquement les rapports de l'harmonie physiologique des différentes parties d'un organe ou d'un appareil. Lorsqu'on a pratiqué la ligature d'un gros vaisseau ou la section d'un filet nerveux important pour l'organe que l'on veut étudier, l'on a déjà créé une maladie qui n'a rien à faire avec ce que nous présente la nature, de sorte que pour conclure, il ne suffit pas d'avoir réalisé la production de tel ou tel autre symptôme: il faut avant tout s'efforcer de déterminer toutes les moindres conditions d'existence d'un phénomène morbide spontané et de les reproduire en singeant la nature autant qu'il est possible. Sans respecter ce principe, la pathologie expérimentale devient un jouet très agréable peut-être, mais elle ne pourra pas parvenir ainsi à éclaircir la pathogénie des symptômes morbides telle que nous les fournit la nature, qui a toujours des voies beaucoup plus simples et souvent invisibles et inconscientes pour les produire. Les malades chroniques en général, et les brightiques en première ligne, le savent fort bien, que les troubles initiaux d'une fonction qui constituera plus tard une maladie mortelle, leur échappent complètement. En conséquence, je me proposais tout simplement de faire parvenir dans le torrent de la circulation une certaine quantité d'albuminoïdes (blanc d'œuf, etc.), qui, n'étant pas entrées par la porte légale des voies digestives, devaient naturellement être inassimilables et qui devaient être forcément éliminées par la voie des reins principalement. Cette expérience est vieille, et je l'ai maintes fois vue pratiquer à mon illustre maître, le feu Claude Bernard, nom immortel pour la physiologie expérimentale, nom

gravé en lettres d'or dans l'histoire de la médecine française et dont je vois avec regret que la marche triomphale s'éfface de jour en jour devant l'empire systématique et aveuglément envahissant des bacilles et des bactéries, devenus aujourd'hui de vrais parasites de la pathologie plus que de l'humanité. Cláude Bernard pratiquait l'injection d'une solution de blanc d'œuf dans les veines et l'albuminurie en était la conséquence. Moi-même j'ai suivi pendant longtemps cette voie d'injection pour déterminer la filtrabilité ou la non-filtrabilité des albuminoïdes du sérum du sang à travers le rein. (V. Jaccoud, citation précédente.) Mais cette voie de produire l'albuminurie expérimentale n'est pas à l'abri d'une certaine erreur, en se mettant à mon point de vue, parce que aussi,lorsque l'on injecte seulement quinze ou vingt grammes de liquide, il faut admettre nécessairement un changement de pression dans le courant sanguin, laquelle doit modifier surtout les fonctions du réseau capillaire. Voilà donc une condition expérimentale, qui, quoique petite, doit changer les effets de la simple filtration albumineuse, et alors l'expérience n'est plus concluante. Pour remédier à ce trouble de pression, dans mes expériences précédentes, j'avais eu toujours soin de pratiquer aux chiens une petite saignée préalable de la même quantité du liquide que je devais injecter. Mais cette façon d'agir n'aurait pas pu se répéter tous les jours sur le même chien et en conséquence elle était inadmissible. Il y a encore une autre considération à faire pour rejeter définitivement le système des injections intraveineuses dans le but d'étudier les effets du passage de l'albumine sur le filtre rénal. Quand on fait une injection intraveineuse, l'élimination est rapide, et après quelques heures elle est complète. de sorte que l'appareil sécréteur a le temps de se reposer, et alors l'on ne pourrait pas bien comparer les effets de ce passage rapide, temporaire et intermittent avec les effets du passage lent et incessant que subit le rein dans la maladie chronique de Bright. De sorte que je me décidai à faire l'injection albumineuse dans le tissu cellulaire sous-cutané avec une seringue ordinaire à injection hypodermique (un peu plus grande que la seringue décimale de Mathieu).

Quoique l'on aurait pu s'en passer, j'ai voulu cependant contrôler, par l'expérience directe avec l'hémodinamomètre de Vulpian, si, après des injections hypodermiques de 15 ou 20 grammes d'une solution aqueuse de blanc d'œuf, la pression sanguine était modifiée. Je me suis assuré que non.

Au commencement de mes expériences, j'ai injecté tout simplement le blanc d'œuf, toujours ayant soin d'en injecter de petites quantités à la fois : minimum, 5 grammes ; maximum, 20 grammes. Quand il s'agissait de petites quantités comme 5 ou 10 grammes, je les ai introduites avec une ou deux injections dans les vingt-quatre heures : une injection chaque douze heures ; mais, lorsque j'ai voulu étudier les effets de quantités plus considérables, j'ai toujours préféré de partager la quantité totale en trois ou quatre injections répétées périodiquement dans les vingt-quatre heures, avec des intervalles égaux. Pendant et après l'injection, on pratiquait un doux massage pour favoriser l'absorption du liquide injecté. Mais il faut ici remarquer que, lorsqu'on injecte du blanc d'œuf, la disparition de la bosse cutanée produite par le liquide est plus lente et difficile, tandis que, lorsque le blanc d'œuf est préalablement délayé, même dans une petite quantité d'eau, et tamisé à travers un linge assez fin, l'absorption est plus rapide. Une autre remarque est aussi nécessaire, surtout lorsque après quinze ou vingt jours d'injections, on a presque épuisé toute la surface du corps de l'animal, et il faut absolument revenir à côté des points d'injections précédentes. Il arrive souvent dans ces cas que la bosse, nonobstant le massage, ne disparaît pas, et que même elle persiste pendant plusieurs jours, jusqu'à quelques semaines, et j'ai vu souvent qu'elle devenait le point de départ d'une réaction inflammatoire avec formation d'un liquide séro-purulent et que, dans certains cas, en se multipliant, ces foyers devenaient cause de mort pour l'animal. Cela doit tenir sans doute à des dispositions particulières du conjonctif sous-cutané chez quelques animaux, et à l'état irritatif qui doit se développer à la suite de la distension produite par la masse injectée. Je dois, en conséquence, rappeler à ceux qui veulent reproduire mes expériences, qu'il est préférable de répéter plusieurs fois dans les vingt-quatre heures de

petites injections, plutôt que de faire des injections massives. Avec ces conditions, je passe à vous décrire les principaux types des expériences pratiquées.

Avant de passer à cette description, je sens le devoir de remercier mon excellent ami et confrère, le Dr Boccardi, professeur d'histologie à l'Université de Naples, qui a bien voulu se charger de l'examen microscopique des reins et d'autres organes, de sorte que je reproduirai la description textuelle des résultats qu'il a eu la bonté de me transmettre. Je remercie en même temps le Dr Gauthier, préparateur dans l'Institut de thérapeutique expérimentale que je dirige, parce que, sans son patient concours, je n'aurais pas pu conduire à terme des recherches si longues et si compliquées, comme l'on pourra juger plus tard.

Première expérience[1]

Chien n° 1 ; kilogrammes, 5,365. Alimentation dans les 24 heures : soupe au bouillon, 225 grammes de pain et 225 grammes de viande. On commence à le mettre en expérience le 16 novembre 1881, et on le garde jusqu'au 26 pour s'assurer que l'urine ne contient jamais d'albumine. Le 27, avant de commencer l'expérience, le poids du chien est de kilogrammes, 5,430. On commence les injections hypodermiques de 15 grammes de blanc d'œuf par jour, délayé en 4 grammes d'eau distillée et partagé en deux injections, une chaque douze heures. Les urines rendues après six heures contiennent des traces d'albumine et, après vingt-quatre heures, la quantité d'albumine est relativement abondante. Dans les urines des vingt-quatre heures, l'albumine éliminée est de 0gr,50. En la traitant avec le réactif indiqué par le Dr Gauthier[2], elle présente les mêmes caractères du blanc d'œuf, de sorte que c'est bien la même albumine qu'on a injectée. Pas de cylindres d'aucune sorte.

[1] Dans la *Technique expérimentale*, l'on trouvera la description des cabines dans lesquelles j'ai gardé les chiens, de façon à recueillir les urines, au fur et à mesure, sans la moindre altération.

[2] On en trouvera la description dans la quatrième partie, c'est-à-dire dans la partie chimico-biologique.

L'animal est sacrifié le 28, vingt-cinq heures après la première injection, en ayant soin de lier d'abord les vaisseaux des reins et, ensuite, de les extraire, et cela pour ne pas apporter de trouble en dépendance de la vacuité ou de la réplétion des vaisseaux sanguins dans ces organes. L'examen microscopique ne démontre aucune altération ni dans la circulation capillaire, ni dans le glomérule, ni dans les épithéliums. L'examen microscopique, après coction d'un morceau de rein, fait observer dans le glomérule de petits grumeaux d'une substance amorphe qui, à son aspect et à l'action de l'acide acétique, doit être de l'albumine, ce qui sera mieux étudié dans les expériences successives.

Dans cette expérience, la quantité d'albumine injectée dans les vingt-quatre heures correspond à peu près à 20 centigrammes d'albumine pour 1,000 grammes du poids de l'animal.

La même expérience, répétée plusieurs fois, a toujours donné les mêmes résultats, excepté quelques petites différences sur la quantité de l'albumine éliminée après les 24 heures et sur la présence plus ou moins sensible des grumeaux albumineux dans la capsule.

Expérience II.

Chien n° 2 ; 4^{kg},430. Même alimentation que le précédent. 16 novembre 1881. Pendant dix jours, même absence d'albumine, pas de cylindres d'aucune sorte. Le 27, on commence les injections de quinze grammes de blanc d'œuf délayé avec cinq grammes d'eau distillée. L'animal pesait 4^{kg},980. Même résultat du chien précédent sur l'apparition de l'albumine dans les urines. Après 24 heures de la première injection l'animal rend 0^{gr},60 d'albumine avec les urines dans 24 heures. Elle est totalement constituée par de l'albumine de blanc d'œuf. L'animal se porte bien et mange régulièrement. Pendant dix jours la quantité d'albumine éliminée dans les vingt-quatre heures oscille en augmentant jusqu'à 1^{gr},40.

Quelques jours il a refusé de manger toute la viande. Dans

les urines on observe des cylindres hyalins et granuleux. L'on continue les injections jusqu'au 16 décembre. L'animal n'est plus vif comme dans les premiers jours. Il reste souvent accroupi. Il mange peu. Cependant dans les derniers jours la quantité d'albumine éliminéé dans les vingt-quatre heures est montée jusqu'à 1^{gr},70. Avec le réactif de Gauthier on peut très bien voir qu'une partie de l'albumine éliminée n'est pas celle du blanc d'œuf. Le 17 décembre l'on sacrifie l'animal, c'est-à-dire après trois semaines d'injections. L'animal pesait 4^{kg},220. On a suivi exactement les mêmes précautions précédentes.

Autopsie. — Les reins ne présentent rien de saisissant à l'œil nu. A leur coupe on les voit légèrement hyperémiques. La substance corticale est plus développée. Les poumons sont normaux comme le cœur, légère hyperémie du foie. On recueille dans la vésicule biliaire 6^{gr},82 de bile qui contient 0^{gr},26 d'albumine. La rate est normale.

Examen microscopique. — L'on trouve des petits points d'hémorragie intraglomérulaire et intertubulaire. Entre le glomérule et la capsule de Bowman l'on trouve un espace rempli de globules de sang, qui se trouvent aussi répandus en petit nombre entre les anses du glomérule. Les capsules de Bowman un peu dilatées. Dans l'espace entre le glomérule et la capsule de Bowman l'on trouve une substance amorphe disposée non par fibrilles, mais par cumulus ou granules. Légère altération de l'épithélium des tubuli contorti dans quelque point avec état de tuméfaction trouble.

La proportion d'albumine injectée chaque jour pendant trois semaines a été presque la même que pour le chien précédent, c'est-à-dire de 0^{gr},30 par kilogramme de l'animal.

Expérience III.

20 *décembre* 1881. Chien n° 3; 6^{kg},350. Même alimentation. Même période d'observation pendant dix jours. Pas d'albumine dans les urines et pas de cylindres. On commence le

1er janvier 1882 les injections hypodermiques de 40 grammes de blanc d'œuf avec 20 grammes d'eau distillée, partagée en trois reprises, chaque huit heures. Après quarante-huit heures, les urines des vingt-quatre heures contiennent 2gr,50 d'albumine ayant totalement le caractère de l'albumine du blanc d'œuf. Pendant dix jours la quantité éliminée dans les vingt-quatre heures oscille entre 2 grammes et 3gr,50. Une partie de cette albumine n'a plus les caractères de l'albumine du blanc d'œuf par le réactif de Gauthier. L'urine contient des globules rouges de sang, des cylindres hyalins, et plus tard, vers le douzième jour, des cylindres granulo-graisseux. L'on continue la même injection encore pour dix jours. L'animal se montre abattu; plusieurs bosses de l'injection persistent; température rectale 38°. Le 20 janvier, l'animal est sacrifié. Il pèse 5gr,710.

Autopsie. — Infiltration séreuse sous-cutanée assez remarquable. A l'œil nu les reins sont tuméfiés et plus pâles. A leur coupe on les voit très hyperémiques. La substance corticale est plus développée que la substance médullaire et présente un teint jaunâtre. Hyperémie du foie et de la rate. Infiltration séreuse du péricarde. Le poumon est normal comme le cœur. La quantité de la bile contenue dans la vésicule biliaire est de 4gr,50 qui contient 0gr,55 d'albumine.

Examen microscopique. — Hyperémie et dilatation capillaire. Les capsules de Bowman sont beaucoup plus distendues que dans les cas précédents. L'on observe des espaces entre la capsule de Bowmann et le glomérule rempli de globules de sang dans une proportion beaucoup plus considérable que dans les cas précédents. Au milieu des conduits urinifères et dans l'intérieur des conduits même l'on observe des globules rouges en quantité remarquable, plus abondants cependant dans l'interstice tubulaire qu'à l'intérieur des conduits (Pl. 17, *fig.* 1). La même substance amorphe, en granules ou en petits grumeaux, remplit des espaces entre le glomérule et la capsule. Les grands cumulus de cette substance

ont repoussé les glomérules par compression, tandis qu'elle remplit le reste de la capsule. L'aspect de cette substance, sa manière de réagir à l'acide acétique et au picro-carmin, et l'examen après coction démontrent clairement que c'est de l'albumine, quoique l'on ne puisse pas dire dans quel état d'agrégation moléculaire elle se trouve. Il semble évident que cette substance en voie d'élimination par les glomérules a été coagulée *in loco* par les réactifs employés pour durcir le rein. Avec cette substance, l'on voit arrêtés quelques globules de sang et quelques cellules lymphoïdes. Migration de leucocytes, principalement autour des petits vases et dans l'interstice des tubes urinifères. Épithélium des tubes contournés et des tubes intermèdes (c'est-à-dire ceux qui se trouvent entre la branche ascendante de l'anse de Henle et les tubes collecteurs) dans un état de nutrition altérée. Bâtonnets détachés du corps de la cellule, et souvent l'on voit que toute la partie de la cellule qui est entre le nucléole et la lumière vasale est défaite et remplit çà et là le canalicule sous forme d'un détritus grossier. Dégénérescence graisseuse.

La proportion d'albumine injectée dans ce chien pendant trois semaines a été de 0gr,80 d'albumine pour chaque kilogramme de l'animal.

Expérience IV.

Chien n° 4. 7 janvier 1882. Même alimentation et mêmes précautions. Poids, 6kg,300.

On commence le 17 les injections de 60 grammes de blanc d'œuf par jour délayé dans 20 grammes d'eau distillée et partagé en quatre injections.

Après 24 heures, 1gr,50 d'albumine dans les urines des 24 heures, qui se montrent, au réactif Gauthier, tout à fait saturées de l'albumine du blanc d'œuf injecté. Sa quantité oscille successivement entre 2gr,5 jusqu'à 4gr,5 dans les 24 heures.

L'on observe dans les urines des premiers jours, des cylindres hyalins et beaucoup de globules sanguins. Successivement ces cylindres disparaissent pour faire place aux cylindres granuleux et granulo-graisseux.

Le 25 janvier, l'animal semble malade et refuse de manger. Il est assez abattu. Température rectale 38°,7. Quelques points d'injections sont restés gonflés. On suspend l'injection de blanc d'œuf. Dans les jours suivants l'albumine diminue progressivement et après dix jours, le 4 février, on n'en observe plus aucune trace. Ce qui est bien à remarquer, c'est, qu'avec la disparition complète de l'albumine l'on trouve encore dans l'urine des cylindres granulo-graisseux en quantité suffisante. Pendant ces dix jours, l'animal ayant refusé de manger la ration ordinaire, nous l'avons mis à la soupe de pain dans un demi-litre de lait. Après trois semaines il a repris ses allures normales. Plus de cylindres dans les urines. L'on recommence alors les injections le 25 février avec 40 grammes de blanc d'œuf et 15 grammes d'eau distillée, partagés en quatre injections, et on les continue pendant vingt-trois jours, et le 20 mars on sacrifie l'animal qui pèse 5^{kg},450. Même résultat que celui de l'autopsie précédente; seulement la dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubuli est plus accentuée. La migration des leucocytes est plus considérable et on les voit mélangés dans l'intérieur des tubes à un détritus cellulaire. Le cœur apparaît dilaté sans amincissement des parois. La quantité d'albumine injectée dans cet animal dans la première période a été d'un peu plus de 1 gramme, et dans la seconde période de presque 0^{gr},80 pour chaque kilogramme du poids de l'animal.

Expérience V.

23 *janvier* 1882. Chien n° 5. Même alimentation, mêmes précautions. Pas d'albumine dans les urines et pas de cylindres. Poids de l'animal 5^{k},390.

On commence les injections le 1er février avec 50 grammes de blanc d'œuf délayé dans 20 grammes d'eau distillée et partagés en quatre injections. Ce chien présente une élimination plus considérable d'albumine en rapport avec la quantité injectée. En effet, cette élimination arrive jusqu'à 4 grammes dans les 24 heures depuis le cinquième jour.

Avec le réactif de Gauthier, l'on voit que cette albumine

n'est pas complètement celle du blanc d'œuf injecté, et au fur et à mesure que les jours avancent l'on peut s'assurer qu'il existe dans l'urine deux espères de substances albumineuses. L'on trouve dans l'urine des globules de sang et des cylindres granuleux et granulo-graisseux. Après 10 jours d'injections l'animal se montre un peu abattu, il mange peu, mais cependant l'on peut continuer les injections encore pendant 17 jours, quoiqu'il soit très abattu dans les derniers jours. Le 27 février l'on sacrifie l'animal. Il pèse 4kg,520.

Autopsie. — Les mêmes résultats que ceux des nos 3 et 4, dans un degré plus avancé. L'on recueille dans la vésicule biliaire 3gr,65 de bile, contenant 0gr,35 d'albumine.

Examen microscopique. — Détritus abondant granuleux entre la capsule de Bowman et le glomérule de Malpighi. Même migration très considérable de leucocytes.

Nécrose des épithéliums. Augmentation d'épaisseur dans le tissu conjonctif intertubulaire rempli de cellules migrées.

La quantité de l'albumine injectée dans le chien a été pendant quatre semaines d'un peu plus de 1 gramme par mille du poids de l'animal.

Expérience VI.

Chien n° 6. 8 kilogrammes. Même alimentation et mêmes précautions que dans les cas précédents. Pas d'albumine dans les urines et pas de cylindres. On commence l'injection de 60 grammes de blanc d'œuf délayé avec 20 grammes d'eau distillée, le 1er mars (toujours en quatre injections dans les 24 heures), et on les continue régulièrement pendant vingt jours. L'animal est un peu abattu et il mange fort peu. Il rend dans les 24 heures 5gr,2 d'albumine le 20e jour de l'injection. Dans l'urine, l'on observe des cylindres granulo-graisseux en quantité considérable et des cylindres hyalins. L'on suspend l'injection le 21e jour. L'albumine commence à diminuer progressivement et disparait le 4 avril. Une chose bien digne de remarque, c'est qu'après trois jours depuis la suspension des injections de blanc d'œuf, l'albumine émise

par les urines n'avait plus les caractères de celle du blanc d'œuf, avec le réactif Gauthier.

Les cylindres sont diminués, mais ils persistent même après deux jours que l'urine était complètement sans albumine. On sacrifie l'animal.

Autopsie. — Rien de remarquable dans les autres organes. La substance corticale est pâle.

A l'examen microscopique, on constate la dégénérescence graisseuse des épithéliums des tubes, spécialement des rayons médullaires, ce qui prouve que le processus morbide des reins n'était pas encore fini, et cependant l'élimination d'albumine avait cessé.

Je crois tout à fait inutile de répéter la description des nombreuses expériences que j'ai renouvelées avec des proportions différentes de blanc d'œuf, mais toujours sur le même type pour étudier les gradations différentes des altérations typiques qui se sont présentées dans les six expériences que j'ai relatées plus haut. Mais l'on peut se faire une idée assez juste de ces différents degrés d'altérations histologiques avec les trente préparations microscopiques que j'ai l'honneur de mettre sous les yeux de l'Académie, et qui m'ont été fournies par la bonté du même professeur Boccardi. Je crois bon aussi d'y ajouter le rapport synthétique qui m'a été remis par le susdit professeur, et je le transcris à la lettre.

« Les lésions rénales que le professeur Semmola m'a bien voulu charger d'examiner au microscope ont présenté une grande variété, et je suis obligé, pour éviter des répétitions, de rapporter les observations à quelques types.

« 1° Une altération qu'on trouve très fréquemment est l'hémorragie intraglomérulaire et interlobulaire, qui n'a jamais atteint des proportions très graves pour détruire les éléments rénaux. Ordinairement j'ai vu entre le glomérule et la capsule de Bowman un espace rempli de globules du sang qui se trouvaient aussi répandus en petit nombre entre les anses du glomérule. Au milieu des tubes urinifères et dans l'intérieur des mêmes tubes j'ai trouvé plusieurs fois des globules rouges en quantité remarquable, plus abondants cependant

dans les interstices tubulaires qu'à l'intérieur des canalicules.

« Par rapport aux différentes sections des voies urinaires, j'ai observé cet ordre décroissant dans l'intensité de l'hémorragie, ou mieux dans la quantité des globules extravasés, glomérules et capsules de Bowmann, tubes contournés, tubes de Bellini, tubes intermèdes et anses de Henle (Pl. 17, *fig.* 1 et 2).

« Les globules avaient presque toujours l'aspect normal, ou du moins pas trop déformé et se coloraient avec le carmin picrique ou avec l'hématoxiline. Rarement il m'arriva de les trouver modifiés dans leur forme au point de devoir recourir à des réactions spéciales, par exemple à la coloration avec l'éosine, pour me convaincre que dans le détritus qui remplissait quelques tubes il y avait de l'hémoglobine.

« En laissant de côté les cas qui présentèrent cette lésion à un degré très léger, j'énumère ici les cas les plus évidents 3, 12, 13, 21. La figure 1 a été faite avec une préparation du chien n° 2, et la figure 2 a été faite avec une préparation du chien n° 3, pour donner une idée de la lésion.

« Les mêmes n°s 2 et 3 ont présenté d'une manière asssez claire une dilatation des glomérules de Malpighi avec distension de toutes ses anses. Dans plusieurs autres cas, j'ai aperçu un fait semblable, mais en vérité je suis peu porté à reconnaître une telle lésion quand elle n'est pas mise en évidence par des mesures micrométriques rigoureuses. En tenant compte des difficultés qu'on rencontre pour reconnaître une dilatation glomérulaire, je me borne à la noter seulement pour les chiens 3, 12, 13, 21.

« Plusieurs auteurs qui ont fait des recherches avec des substances irritantes injectées dans les voies sanguines ou lymphatiques parlent d'une autre altération observée dans les glomérules, c'est-à-dire de la prolifération des endothéliums capsulaires qui se réfléchissent sur le glomérule. Une seule fois j'ai vu un fait semblable en trouvant le glomérule non parsemé de noyaux endothéliaux, mais revêtu presque entièrement par des noyaux qui se touchaient. Je crois nécessaire aussi de noter ici qu'une telle lésion ne peut pas être appréciée trop facilement, quand on ne peut pas voir aussi

les endothéliums exfoliés et remplissant l'espace entre la capsule et le glomérule. Pour se convaincre d'une prolifération endothéliale intense, il faudrait recourir à des méthodes d'examen très délicates pour mettre en évidence les figures caryokinétiques de Flemming, ce qui n'est pas toujours facile.

« Il m'est arrivé au contraire de trouver souvent dans l'espace entre le glomérule et la capsule de Bowman une substance amorphe, se colorant légèrement par le carmin, disposée non par fibrilles, mais par cumulus ou en granules. Les grands cumulus de cette substance ont été trouvés dans les cas des chiens 3, 5, 7, 9, 10; dans ce dernier on pouvait voir les glomérules repoussés d'un côté par compression, tandis que la substance indiquée remplissait une bonne partie de la capsule. Dans la figure 4, est reproduite une préparation de ce genre.

« Ce n'est pas trop difficile de deviner la nature de cette substance. Son aspect, la manière de réagir au picro-carmin et à l'acide acétique démontrent clairement que c'est de l'albumine, quoiqu'on ne puisse pas dire en quel état d'agrégation moléculaire elle se trouve. Je fais observer qu'avec cette substance albuminoïde on trouve quelques cellules indifférentes ou lymphoïdes. Je crois qu'il s'agit d'albumine en voie d'élimination par les reins, qui a été coagulée *in loco* par les réactifs employés pour durcir le rein. Les globules du sang et les quelques cellules lymphoïdes qu'on voit entremêlées proviennent de la tension excessive dans les anses glomérulaires et d'un commencement d'irritation flogistique des parois capillaires.

« Examinons à présent l'état des épithéliums rénaux.

« Ici trouve son application le principe que j'ai adopté de se tenir à une technique rigoureuse.

« M. Renaut, dans un de ses articles sur les lésions rénales dans quelques maladies infectieuses, fait noter justement qu'on ne peut pas parler de nécrose épithéliale dans le rein qui a été durci par l'alcool, parce que cet agent, ou ne conserve pas bien les formes, ou fait positivement troubler les cellules, principalement des tubes contournés.

« J'ai voulu essayer plusieurs fois comparativement le durcissement des reins avec l'alcool ordinaire, et je me suis convaincu qu'il donne lieu à des erreurs très graves. J'ai sous les yeux quelques préparations du rein des chiens nos 4, 5, 6, 7, 11 faites de la manière suivante : durcissement par l'alcool, imbibition par le picro-carmin. Les épithéliums à bâtonnets sont profondément altérés; en plusieurs endroits ils sont tout à fait exfoliés et leur détritus remplit la lumière des canalicules. En outre, leur noyau n'est pas toujours bien coloré par le carmin et il serait difficile de ne pas juger ces épithéliums nécrotiques. Cependant sur d'autres préparations (durcissement par le bichromate d'ammoniaque, alcool absolu, coloration par l'hématoxiline), les mêmes cellules apparaissent assez bien conservées, ou, du moins, si les bâtonnets en quelques endroits sont détachés, les noyaux sont parfaitement colorés et en conséquence on ne peut pas déclarer mortes ces cellules.

« Ayant mis les choses dans ces termes, voici ce que j'ai trouvé pour les altérations épithéliales dans les préparations faites sur les reins des chiens 2, 3, 5, 20, 21, 22.

« L'épithélium des tubes contournés et des tubes intermèdes (c'est-à-dire ceux qui sont entre la branche ascendante de l'anse de Henle et les tubes collecteurs) est certainement dans un état de nutrition altérée, parce qu'il se colore très mal par l'hématoxiline : aussi, dans les noyaux, les bâtonnets sont détachés du corps de la cellule, même souvent toute la partie de la cellule qui est entre le nucléole et la lumière vasale est défaite et remplit çà et là le canalicule sous forme d'un détritus grossier. Il arrive rarement que les noyaux ne se distinguent du tout du reste de la cellule, laquelle, en masse, apparaît comme un cumulus grisâtre d'aspect granuleux. Plus souvent cependant les choses ne sont pas allées si loin, et la lésion épithéliale s'est bornée au détachement des bâtonnets et à un peu de gonflement trouble du corps de la cellule. Dans la figure du chien n° 20 on peut voir un des états intermèdes de telle altération.

« Dans les préparations faites à l'acide osmique on voit assez clairement dans quelques sections la séparation d'une subs-

tance presque jaline des cellules épithéliales. Cependant, pour moi, une telle formation n'a pas une signification inflammatoire, étant démontré par des recherches postérieures à celles de Cornil, que même dans les reins sains on peut voir après l'action de l'acide osmique que des cellules à bâtonnets se sépare une substance jaline qui peut donner lieu à la formation de vrais cylindres.

« Dans deux chiens (nos 5 et 23) on a trouvé avec les altérations épithéliales mentionnées plus haut, aussi un certain degré de dégénérescence graisseuse. A ce propos il est opportun de rappeler qu'une légère dégénérescence graisseuse (cependant très limitée) s'observe aussi dans le rein de chien à l'état normal. On sait que dans quelques occasions on trouve dans la lumière des canalicules rénaux une considérable quantité de petites gouttes de graisse qui correspondent à des épithéliums physiologiquement morts et éliminés sous cette forme. Mais à côté de ces gouttes de graisse dans le rein normal on voit toujours les épithéliums intacts qui recouvrent la paroi du canalicule.

« J'ai voulu donner une preuve évidente de ce fait en faisant quelques préparations comparativement sur le rein d'un chien sain venu depuis deux jours seulement dans le laboratoire du professeur Semmola. J'ai traité avec l'acide osmique, pour quinze minutes, les coupes très minces du rein frais obtenues à l'aide du microtome à congélation de Schanze et je les ai ensuite colorées avec le picro-carmin. J'avais fait la même chose pour le chien n° 23. Or, dans le chien de contrôle, j'ai trouvé çà et là, dans les tubes contournés et dans les rayons médullaires, de petites masses noirâtres correspondantes à de petites gouttes graisseuses; dans le chien n° 23, des tubes entiers étaient remplis, pour ainsi dire, par des cumulus de grandeur variable. En outre, dans le chien de contrôle, l'imbibition est parfaitement réussie; dans l'autre, quoique j'eusse laissé les coupes pendant deux heures dans le picro-carmin, on n'obtint qu'une faible coloration de quelques noyaux isolés (*fig.* du n° 23).

« D'après ces observations, je reconnais que dans les deux chiens 5 et 23 et principalement dans ce dernier, il y a une

légère dégénérescence graisseuse des épithéliums associée à d'autres lésions nutritives (Pl. XVII, *fig*. 3).

« J'ai réservé pour la fin la description de ces lésions qui représentent pour moi le côté plus positif et saillant de ces observations, étant celles qui dénotent un vrai processus inflammatoire.

« Dans sept chiens (6, 12, 13, 16, 21, 23, 24) plus évidemment et dans d'autres encore assez légèrement, j'ai trouvé une considérable quantité de globules blancs sortis du lit vasal. Autour des capsules de Bowman, dans l'intérieur de quelques tubes et des capsules et plus encore autour des petits vases et dans l'interstice des tubes urinifères, on voit de nombreux leucocytes épars, rarement groupés en grande abondance. Ils se trouvent souvent avec d'autres états morbides et on les voit facilement mélangés à un détritus cellulaire dans l'intérieur des tubes (Pl. XVII, *fig*. 4).

« Cette lésion est généralement bornée à la substance corticale; cependant, quelquefois, on l'observe aussi dans la substance médullaire, et dans ce cas on voit augmenter d'épaisseur le tissu conjonctif intertubulaire, rempli comme il est de cellules émigrées. Cela s'observe dans les chiens qui ont été soumis à des injections de 50 grammes de blanc d'œuf pendant deux mois. »

En parcourant tous les résultats des expériences précédentes, l'on est porté aux conclusions suivantes :

1° L'albumine est capable de traverser le filtre rénal sans aucune altération préalable des éléments histologiques des reins, et sans laisser, après son passage, aucune conséquence.

2° Si le passage de l'albumine persiste, le premier effet est l'hyperémie avec hémorragie intraglomérulaire et inter et intratubulaire, et la capsule est distendue par une masse après coction, et quelquefois elle est simplement soulevée et semble séparée du glomérule par un espace vide. On observe une migration considérable de leucocytes, sans aucune altération des épithéliums. Cylindres hyalins dans les urines. Ce sont

les premiers pas d'un travail inflammatoire en rapport avec l'effort fonctionnel.

3° Si l'effort fonctionnel persiste au delà de huit à dix jours, surtout avec des quantités d'albumine injectée d'un gramme pour chaque mille grammes de poids de l'animal, l'on a les progrès envahissants d'un lent travail inflammatoire avec la tuméfaction trouble des épithéliums des *tubuli*, la dégénérescence graisseuse, la nécrose épithéliale et l'épaississement du conjonctif intertubulaire.

Ce qui prouve que l'effet fonctionnel que le rein doit subir pour l'élimination lente et prolongée d'une albumine inassimilable, est capable d'éveiller successivement dans les différentes parties de l'organe un travail inflammatoire qui commence depuis la simple hyperémie et peut être suivi jusqu'à un commencement de néphrite interstitielle.

Je suis convaincu qu'en répétant les expériences, comme je suis en voie de faire, en injectant des quantités plus petites d'albumine, pour ménager et assurer la vie des chiens pendant sept à huit mois, on finirait par produire la dernière phase du gros rein blanc, c'est-à-dire le rein atrophique.

4° Les altérations histologiques rénales persistent pendant quelque temps après que l'on a cessé de pratiquer les injections de blanc d'œuf et sans produire la continuation de l'albuminurie.

5° Avec l'élimination de l'albumine par les urines, l'on constate toujours l'albuminocholie, c'est-à-dire l'élimination d'une certaine quantité d'albumine avec la bile.

En suivant la filiation naturelle de cet ordre d'idées, et comme complément nécessaire de l'application de ces recherches, appelées à éclaircir la pathogénie brightique, j'exposerai, dans la quatrième partie, les recherches expérimentales faites dans le but suivant :

1° Influence comparative sur le tissu rénal de l'élimination produite par les injections albumineuses, présomptivement plus assimilables, comme sérum du sang, albumino-peptones, jaune d'œuf et lait.

2° Influence des injections albumineuses sur l'altération de la crase sanguine et sur l'élimination d'une quantité d'albumine supérieure à celle qu'on a injectée.

3° Influence des injections albumineuses sur le degré d'activité des combustions des substances azotées et sur la production de l'urée.

4° Influence des injections albumineuses sur l'état dyscrasique du sang et ses rapports sur la production de l'anasarque[1].

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE XVII.

Fig. 1.

Rein divisé en deux par une coupe longitudinale. Substance très tuméfiée, pâle et jaunâtre. Veines étoilées dilatées.

Fig. 2.

Rein normal divisé en deux (appartenant à un chien d'un poids presque identique à l'autre chien du rein malade).

Fig. 3.

tt. Tubes rénaux avec l'épithélium fortement altéré.

gg. Petites gouttes adipeuses dans les tubes.

Fig. 4.

G. Glomérule de Malpighi.

tt. Tubes rénaux comme dans la figure 1.

AA. Substance albuminoïde (?) entre la capsule de Bowman et le glomérule, très peu colorée au carmin.

a. La même substance en granules faiblement colorée.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE XVIII.

N. B. — Les lettres ont la même signification pour les deux figures.

Fig. 1, 2.

gg. Glomérules de Malpighi dilatés. — *a*, globules rouges du sang à l'intérieur du glomérule. — *a'*, globules rouges du sang dans les tubes. — *b*, substance amorphe albumineuse. — *t*, tubes avec l'épithélium normal.

[1] Après cette communication à l'Académie de médecine (juin 1883) qui fut largement résumée par toute la presse médicale, mes expériences ont été répétées par plusieurs professeurs, et à Naples surtout par le professeur Brancanio, en suivant les précautions et la méthode que j'avais adoptée. Les résultats ont été pleinement confirmatifs de mes recherches.

Fig. 3.

Dégénérescence graisseuse de l'épithélium à bâtonnets.
Coupe pratiquée sur les pièces congelées. Acide osmique 1 0/0. Carmin.

Fig. 4.

Un,*Un*,*Un*. Veines capillaires distendues par le sang qui les remplit.
T*b*, T*b*. Tubes contournés dont l'épithélium est presque normal.
B*ow*. Capsule de Bowman (le glomérule s'est détaché par l'action mécanique de la coupe).
C. Cellules indifférentes émigrées au milieu des tubes et autour de la capsule.

Fig. 5.

Nécrose de l'épithélium des tubes contournés.
Durcissement par le bichromate d'ammoniaque et l'alcool hématoxyline-Hartnack ; obj. IX. imm. oc. 3.



V

DU RÔLE JOUÉ PAR LA MÉNINGITE SPINALE POSTÉRIEURE DES TABÉTIQUES DANS LA PATHOGÉNIE DES SCLÉROSES COMBINÉES.

Par **J. DEJERINE**, médecin des Hôpitaux.

(PLANCHE XIX.)

(Travail du laboratoire du Professeur Vulpian[1])

Il n'est point très rare d'observer en clinique des malades manifestement tabétiques, mais chez lesquels, une impuissance motrice plus ou moins prononcée révèle la participation des faisceaux latéraux au processus morbide. Un certain nombre de ces faits ont été rapportés ces dernières années par différents auteurs, en particulier par Westphal, qui les a étudiés sous le nom de scléroses combinées de la moelle épinière [2].

Les altérations de la motilité que l'on rencontre dans ces cas, sont essentiellement variables, et l'on peut observer tous les degrés possibles, depuis la parésie légère à peine appréciable au début, jusqu'à la paraplégie absolue, empêchant le malade d'exécuter le moindre mouvement.

Cette parésie motrice est non seulement variable dans son

[1] Un résumé de ce travail a été présenté à la Société de Biologie (Séance du 9 août 1884).

[2] WESTPHAL, Ueber combinirte(primære)Erkrankung der Ruckenmarkstrange. *In Arch. de Psych. und Nervenkrank.* *1878*, t. II, 2e partie.

intensité, mais elle l'est aussi dans ses caractères cliniques, qui peuvent être très différents d'un malade à l'autre, les uns étant affectés de paraplégie flaccide, les autres de paraplégie avec contracture plus ou moins intense, avec exagération des réflexes tendineux, phénomènes qui peuvent comme on le sait, modifier singulièrement le tableau clinique; car, dans ce cas là, le phénomène prédominant étant la paraplégie spasmodique, la sclérose postérieure peut être, si l'on n'est point prévenu, reléguée au second plan.

Ces différences symptomatiques sont en général correspondantes à des variations de la lésion anatomique, et proportionnelles à l'étendue, au degré et à la distribution de cette dernière.

Si, aujourd'hui, tout le monde est d'accord sur l'existence de ces scléroses combinées, et sur les symptômes qui permettent de les reconnaître pendant la vie, il n'en est pas de même au point de vue de leur pathogénie, et la relation qui existe dans l'espèce entre la sclérose latérale et les lésions du tabes est loin d'être suffisamment établie. Tout d'abord, la chose est certaine, il ne s'agit pas, dans l'immense majorité des cas du moins, d'une sclérose systématique des faisceaux latéraux survenant dans le cours d'une sclérose des faisceaux postérieurs. Dans les scléroses combinées, la sclérose latérale est une sclérose en général corticale, occupant la partie postérieure du faisceau correspondant, et pénétrant plus ou moins profondément dans son intérieur. C'est une lésion absolument asystématique, ne suivant dans son trajet aucun faisceau spécial, pas plus le faisceau pyramidal que le faisceau cérébelleux; elle peut siéger dans l'un ou l'autre, parfois même dans l'un et l'autre à la fois, mais elle ne se limite jamais exactement au trajet suivi par ces faisceaux dans la moelle épinière, et manque par conséquent complètement des caractères assignés par M. Vulpian aux scléroses que cet auteur a désignées sous le nom de systématiques, par opposition aux scléroses diffuses, les premières étant d'origine parenchymateuse, les secondes de nature interstitielle,

Mais, si la sclérose latérale qui survient parfois chez les tabétiques, manque complètement des caractères propres à la

sclérose systématique, il n'en est pas de même de la lésion des faisceaux postérieurs, qui, dans ces cas-là, est absolument semblable comme distribution, nature et caractères de lésion, à la sclérose fasciculée du tabes le plus classique, le plus pur de toute complication latérale.

Il est assez difficile d'interpréter la pathogénie de la participation du faisceau latéral à la sclérose postérieure, et d'expliquer comment une sclérose systématique peut engendrer dans certains cas (ou s'accompagner pour ne pas préjuger la question) une altération de faisceaux voisins, faisant partie d'un système différent n'ayant point avec les faisceaux postérieurs de relations fonctionnelles, et c'est probablement à cette difficulté d'interprétation, que sont dues les opinions nombreuses et fort divergentes, émises par différents auteurs sur ce point particulier de la pathologie spinale.

Pour ma part, je crois que c'est en dehors de la moelle elle-même, qu'il faut chercher l'interprétation des faits de sclérose combinée, et il me semble que le rôle de la méningite spinale postérieure, constante dans ces cas, a été beaucoup trop négligé, et la plupart des faits publiés jusqu'ici par les auteurs, me paraissent susceptibles de rentrer dans la classe des méningo-myélites corticales par propagation. Telle est du moins la seule interprétation possible, dans les cas que j'ai eu l'occasion d'observer récemment, et qui, au point de vue clinique comme au point de vue anatomique, rentrent absolument dans le groupe des scléroses combinées.

Ce travail est basé sur deux observations avec autopsie, la première concerne un malade du service de mon maître, M. le professeur Vulpian, qui a bien voulu m'en communiquer les pièces anatomiques et l'observation clinique, et m'autoriser à publier le résultat de mes recherches; la deuxième a trait à une femme que j'ai eu l'occasion d'observer dans mon service à l'hospice de La Rochefoucauld, pendant que je suppléais M. le Dr Liouville.

Observation I. — *Ataxie locomotrice chez un homme de 45 ans. Incoordination motrice très marquée, avec parésie légère et flasque des membres inférieurs et intégrité des membres supérieurs. Crises*

gastriques, uréthrales et rectales. Douleurs fulgurantes. Abolition des réflexes tendineux. Troubles très marqués de la sensibilité des membres inférieurs (anesthésie et analgésie avec retard dans la transmission), disposés par plaques, siégeant surtout à la face interne des membres. Intégrité de la sensibilité et même hyperesthésie légère sur la peau de la face interne du genou droit. Intégrité de la sensibilité et de la motilité des membres supérieurs. Pas de troubles de nutrition de la peau. Augmentation rapide de la parésie des membres inférieurs, aboutissant dans l'espace de deux mois à la paraplégie absolue, paraplégie flasque. Escarre sacrée. Broncho-pneumonie double septicémique. Mort. Autopsie. Néphrite parenchymateuse en voie de dégénérescence graisseuse. Méningite spinale postérieure chronique, empiétant sur les faisceaux latéraux. A la région lombaire, sclérose des faisceaux radiculaires et des faisceaux de Goll, combinée avec une sclérose corticale de la partie postérieure des faisceaux latéraux, sensiblement égale des deux côtés. Même topographie de l'altération à la région dorsale, la sclérose latérale se prolonge en s'atténuant jusqu'à la partie fondamentale. A la région cervicale, les bandelettes internes et le faisceau de Goll sont altérés, et il existe une légère sclérose corticale annulaire. Atrophie des racines postérieures, diminuant de bas en haut. Névrites cutanées extrêmement prononcées, beaucoup plus accusées que celle des racines correspondantes, et siégeant dans les points de la peau correspondant aux zones d'anesthésie. Altérations beaucoup moins prononcées des nerfs cutanés, dans les points où la sensibilité était respectée (face interne du genou droit). Intégrité des racines antérieures, des ganglions lombaires et cervicaux. (Obs. due à M. Vulpian.)

Le nommé Derr..., âgé de 45 ans, employé de commerce, entre, le 24 novembre 1883, à l'Hôtel-Dieu, service de M. le professeur Vulpian, salle Saint-Denis, lit n° 32. (Obs. recueillie par Mlle Klumpke, externe du service.)

Cet homme d'apparence moyennement robuste, ne présente rien de particulier à noter au point de vue de ses antécédents, soit héréditaires soit personnels, si ce n'est des pertes séminales de 27 à 28 ans. La syphilis, en particulier, recherchée avec soin, ne paraît pas avoir existé, il dit bien qu'étant jeune il a eu des boutons aux parties génitales, mais il est impossible, étant donné l'absence d'autres accidents, de regarder cet homme comme syphilitique, et les antécédents à ce point de vue sont extrêmement douteux.

Le début de l'affection spinale actuelle paraît remonter à six ans, du moins d'une façon nette, car le malade prétend avoir eu déjà bien auparavant cette époque, certains symptômes paraissant relever d'une origine spinale. C'est ainsi qu'il raconte qu'il y a quinze ans, il avait de la difficulté à courir, qu'il lançait ses jambes en avant, qu'il courait

mal, bien que la marche ordinaire fût normale ; ce phénomène fut du reste passager, ainsi que d'autres qui se montrèrent dix ans après, et que le malade caractérise ainsi : il fut pris à cette époque d'incontinence nocturne d'urine, et d'impuissance, et le jour, il ne pouvait uriner facilement dans la station debout ; à ce moment encore, il eut, dit-il, un peu de titubation pendant la marche.

C'est, il y a six ans, que se montrèrent les premières douleurs fulgurantes, qui apparurent dans les membres inférieurs d'abord ; elles étaient surtout lancinantes, et accompagnées de douleur en ceinture, d'abord localisées aux membres inférieurs, elles se montrèrent par la suite aux membres supérieurs, mais avec une acuïté beaucoup moindre toutefois. La tête en fut toujours indemne. Jamais le malade n'a présenté de douleurs gastralgiques avant d'entrer à l'hôpital.

État actuel le jour de l'entrée. Malade pâle, amaigri, extrémités inférieures légèrement œdématiées. La marche et la station debout sont possibles, mais les yeux ouverts seulement (signe de Romberg). Examiné dans le décubitus dorsal, les *membres inférieurs* présentent les caractères suivants : amaigris, sans atrophie proprement dite, volume égal des deux côtés, peau intacte. *Ataxie motrice* très marquée, le malade lance ses jambes comme si elles étaient mues par un ressort, toutefois, ce mouvement se fait avec une force plus apparente que réelle, car, si l'on cherche à se rendre compte de la force musculaire des membres inférieurs, on voit *qu'elle est nettement diminuée*, par rapport au volume des masses musculaires. Il existe chez cet homme, un certain degré de *parésie flasque* des membres inférieurs parfaitement nette. Perte complète de la notion de position (sens musculaire), le malade perd ses jambes dans son lit. Abolition complète du réflexe patellaire.

Sensibilité des membres inférieurs très altérée. Plaques d'anesthésie et d'analgésie irrégulièrement distribuées sur les membres inférieurs, principalement sur leur face interne, bien qu'il en existe aussi sur leur face postérieure et externe. Retard dans la transmission des impressions. Pas de thermoanesthésie appréciable, du moins dans les conditions d'observation ordinaire. Réflexe cutané de la plante du pied conservé.

Les troubles de la sensibilité existent encore, mais sont notablemen diminués sur la paroi abdominale antérieure.

Membres supérieurs. — Quelques douleurs fulgurantes, pas d'ataxie des mouvements, pas de parésie; la force musculaire est proportionnelle au volume des muscles, la sensibilité normale.

Sens spéciaux. — Ouïe, goût, odorat normaux, acuïté visuelle diminuée, myosis inégal des deux pupilles. Pas de strabisme.

L'urine est d'abondance ordinaire et contient une forte quantité d'albumine. Les viscères ne présentent rien de particulier à noter, pas de lésions valvulaires du cœur, qui n'est pas augmenté de volume.

Le pouls est à 80. Pas de bruit de galop. *Poumons*, rien de particulier, pas d'épanchement. *Foie* et *rate*, rien à noter. Pas de diarrhée, constipation opiniâtre. Les artères ne sont pas plus dures qu'elles ne le sont à cet âge.

Dans le courant du mois suivant (décembre), ce malade a eu plusieurs fois des crises de douleurs extrêmement violentes, accompagnées une fois d'élevation de la température. Ces douleurs, dont une entre autres s'est accompagnée de perte de connaissance, avaient les caractères des crises gastriques du tabes.

Diagnostic clinique. — Sclérose postérieure et latérale. Néphrite parenchymateuse. Traitement, régime lacté. Injections de morphine 0,01 à 0,03 centigrammes par jour.

Etat actuel le 15 janvier 1884. — Depuis quelques jours, le malade ne quitte plus le lit jusqu'à cette époque, il se levait, marchait (étant soutenu il est vrai, sous les bras) en talonnant et en lançant ses jambes en avant; l'ataxie locomotrice était on ne peut plus manifeste; il présentait de temps en temps des crises gastriques très pénibles, ainsi que des crises uréthrales et rectales, s'accompagnant de dysurie et de ténesme anal, nécessitant le cathétérisme vésical au moyen de la sonde, et le cathétérisme anal au moyen du doigt, pour évacuer les matières fécales. Les douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs sont les mêmes qu'au début, et présentent de temps en temps le caractère constrictif. L'albumine est toujours abondante dans l'urine, et l'état général a baissé d'une façon assez notable. Actuellement, le malade est confiné au lit, dans le décubitus dorsal, les membres supérieurs et le tronc parfaitement libres, mais les membres inférieurs à peu près privés de toute espèce de mouvement. *La paraplégie est presque absolue*, quelques mouvements de reptation sont seuls possibles, les membres inférieurs, le droit surtout, sont notablement amaigris. Le réflexe patellaire est toujours aboli des deux côtés, le réflexe cutané de la plante du pied qui existait au début, est aboli aussi. La paraplégie est toujours *flasque*, comme la parésie du début, jamais trace de contracture. Quelquefois le malade ressent dans ses jambes des secousses musculaires, avec mouvements de déplacement des membres tout à fait involontaires, et qui parfois le réveillent la nuit. On fait une nouvelle exploration méthodique de l'état de la sensibilité des membres inférieurs, qui donne les résultats suivants : anesthésie et analgésie, avec retard dans la transmission, disséminées par plaques sur la face interne des membres surtout ; dans certains points, l'anesthésie et l'analgésie sont beaucoup moins marquées que dans d'autres, et, en particulier sur la *face interne du genou droit*, dans l'étendue d'un carré irrégulier de 5 à 7 centimètres de côté, *la sensibilité de la peau est parfaitement normale*, peut-être même un peu plus exquise (hyperesthésie) qu'à l'état physiologique. Le côté correspondant de l'autre jambe, est au contraire le siège d'une anesthésie et

d'une analgésie très accusées. Les douleurs fulgurantes des membres inférieurs persistent avec leurs mêmes caractères, les crises gastriques ont disparus, les crises uréthrales et anales persistent toujours. Les membres supérieurs sont intacts comme motilité et sensibilité, et le malade s'en sert très facilement. Pas de déviation de la face, pas de paralysie appréciable. Pas de strabisme. Toujours la même quantité d'albumine dans l'urine.

18 *janvier* — L'état général a encore baissé. L'œdème a gagné la paroi abdominale et le bras gauche. Le malade ne peut ni uriner ni aller à la selle. On est obligé de le sonder et de lui vider le rectum.

20 *janvier*. — Même état. Toujours la même quantité d'albumine.

22 *janvier*. — Même état. Rougeur du sacrum de l'étendue de la main.

24 *janvier*. — La peau de l'escarre commence à s'éliminer.

27 *janvier*. — La température s'élève après plusieurs frissons, dyspnée, râles sous-crépitants dans la moitié inférieure du poumon gauche.

29 *janvier*. — Fièvre intense, langue sèche, état sub-comateux, râles sous-crépitants disséminés dans les deux poumons (broncho-pneumonie septicémique). Le malade meurt dans le coma le 30 janvier à 6 heures du matin.

Autopsie faite 28 *heures après la mort*. — Rigidité cadavérique peu prononcée, cadavre fortement amaigri. Léger œdème du tiers inférieur des deux jambes. Escarre au sacrum du volume de la main.

Cavité thoracique. — Pas de liquide dans les cavités pleurales. Sommet du *poumon* droit légèrement adhérent. A la partie moyenne du lobe supérieur de ce poumon, noyau caséo-arctifié du volume d'une lentille. Lésions de broncho-pneumonie pseudo-lobaire, dans le lobe moyen et le lobe inférieur. *Poumon* gauche, congestion œdémateuse du lobe supérieur, broncho-pneumonie du lobe inférieur. Pas trace de granulations tuberculeuses dans les deux poumons.

Cœur. — Péricarde normal, liquide de quantité ordinaire, séreux. *Cœur* volume normal. Péricarde viscéral laiteux. Pas de lésions valvulaires. Quelques plaques scléreuses sur l'aorte ascendante. Myocarde un peu pâle, mou.

Poitrine. — Pas d'épanchement, pas de granulations. *Foie*, volume normal, mou, flasque à la coupe, gris-jaunâtre, stéatose. *Rate* augmentée de volume. *Reins*, augmentés de volume, apparence gris-blanchâtre, à la coupe, dilatation des calices et du bassinet. Pas d'adhérences de la capsule. La substance corticale amincie est en dégénérescence graisseuse très nette, stries jaunâtres très apparentes. Pas d'amyloïde. *Intestins*, pas d'ulcérations. *Vessie* dilatée, catarrhe chronique.

Système nerveux. Encéphale. — Boîte cranienne normale, dure-mère saine, pas de pachyméningite. Corticalité normale, pie-mère

non épaissie et sans adhérences. Sur les coupes, rien de particulier à noter, du côté de la masse blanche, des ganglions et des capsules internes et externes. *Bulbe et protubérance.* Rien de particulier du côté des vaisseaux. *Nerfs craniens* normaux. Pas d'atrophie des nerfs ni de la bandelette optique. Rien à noter sur les coupes. *Cervelet* normal.

Moelle épinière. — Parois osseuses du canal rachidien normales. Tissu cellulaire péri-méningé sain. Pas d'altérations de la dure-mère sur ses deux faces; la pie-mère est épaissie sur la face postérieure de la moelle dans toute sa longueur (méningite spinale postérieure). Les racines postérieures sont atrophiées à la région lombaire, et dans la partie inférieure de la région dorsale, l'atrophie diminue en remontant, et, est peu prononcée à la région cervicale. Les racines antérieures ne présentent rien de particulier à l'œil nu. Sur des coupes de la moelle pratiquées à l'état frais, on constate l'existence d'une sclérose des cordons postérieurs siégeant dans toute la hauteur, et plus accentuée au niveau du renflement lombaire, que dans les parties plus élevées de la moelle. Dans la moitié inférieure de la région dorsale, et dans la moitié supérieure de la région lombaire, jusqu'au niveau du renflement, on constate en outre, l'existence d'une sclérose du cordon latéral (partie postérieure de ce cordon), qui a un aspect gris rosé, gélatiniforme, différent un peu du reste, comme coloration, de la sclérose des cordons postérieurs, qui a une apparence plus grisâtre. Les ganglions spinaux, huit de la région lombaire et trois de la région cervicale, ne présentent rien de particulier à l'œil nu.

Examen histologique. — Cet examen a été pratiqué à l'état frais, sur des fragments de moelle épinière (partie postérieure et latérale), sur les racines postérieures dans toute la hauteur, sur quelques racines antérieures, et sur les nerfs cutanés de la peau des membres inférieurs. La moelle épinière et les ganglions spinaux ont été examinés après durcissement. On a examiné également, à la région lombaire, quelques racines postérieures au-dessous des ganglions.

Racines postérieures entre la moelle et les ganglions. — Acide osmique au 2/100e pendant vingt-quatre heures; puis, picro-carmin. Altérations assez notables des racines à la région lombaire. Un tiers des tubes nerveux environ a disparu, et n'est plus représenté que par des gaînes vides. On trouve de temps en temps, sur chaque préparation, des tubes en voie d'altération dégénérative, à différentes périodes de son évolution. Cette atrophie des racines, diminue notablement à partir de la région dorsale moyenne; mais, quoique très atténuée, elle existe encore à la région cervicale. *Racines antérieures :* même méthode, pas d'altérations.

Racines postérieures entre les ganglions et la coalescence. — Cet examen a été pratiqué sur trois racines, à la région lombaire, au moyen

de la même méthode. Sur aucune préparation, il n'existe de tubes altérés. Tous présentent les caractères de l'état physiologique.

Nerfs cutanés, examinés dans les régions suivantes : cuisse droite, région antérieure ; cuisse gauche, face interne; jambe gauche, région antéro-externe ; jambe droite, région antéro-externe, et face interne du genou droit dans toutes les régions de la peau dont l'énumération précède (sauf dans la dernière où la sensibilité était normale), on avait noté pendant la vie, l'existence de troubles très marqués de la sensibilité (anesthésie et analgésie). J'ai employé pour la recherche des nerfs cutanés, la méthode dont je me suis servi en général dans ce genre de recherches, et qui consiste à rechercher les nerfs, soit à l'œil nu, soit à la loupe, dans la face profonde de la peau, et à les exciser, au moment où les filets nerveux pénètrent dans le derme. Les nerfs ainsi obtenus, sont dissociés grossièrement dans l'eau distillée, placés ensuite vingt-quatre heures dans l'acide osmique, au 2/100ᵉ pendant vingt-quatre heures, colorés au picro-carmin par un séjour également de vingt-quatre heures, et de nouveau dissociés et montés dans la glycérine picro-carminée. Dans les préparations de nerfs, provenant de toutes les parties de la peau indiquées ci-dessus (face interne du genou droit exceptée), il existe une névrite parenchymateuse que l'on peut, sans exagération, qualifier de *colossale*. Il n'existe pas *un seul tube sain par préparation*, tous sont atteints de névrite, arrivée à un degré assez avancé de son évolution. Partout, le cylindre-axe a disparu, la myéline est réunie en boules et en gouttelettes, donnant au tube nerveux une apparence moniliforme, les noyaux sont notablement multipliés, et le protoplasma hyperplasié, remplit les vides que laissent entre eux les boules et les gouttelettes de myéline. La névrite n'existe pas au même degré de son évolution dans tous les tubes, on peut observer tous les degrés possibles, depuis le début du processus jusqu'à sa terminaison, c'est-à-dire jusqu'à la gaîne vide. Ces dernières, toutefois, ne sont pas en très grand nombre, *on en trouve beaucoup moins que dans les racines postérieures*. Ce qui domine de beaucoup dans chaque préparation, c'est le grand nombre de tubes en voie de dégénérescence, et arrivés à peu près au même degré d'altération, et, ce très grand nombre de tubes, en voie d'altération, montre bien que l'on a affaire ici à un processus, différant complètement comme évolution de celui des racines postérieures. Ces dernières ne présentent presque que des gaînes vides avec des tubes sains, et de temps en temps un tube en voie de dégénérescence; c'est le contraire dans les nerfs cutanés. La névrite des racines postérieures est à marche lente ; celle des nerfs cutanés, à marche beaucoup plus rapide.

Cette névrite existe, avec ses mêmes caractères, dans les différentes régions de la peau des membres inférieurs, dans les points correspondants aux zones d'anesthésie, mais elle est beaucoup moins accusée dans une des parties de la peau où l'on avait noté pendant la vie, une

conservation parfaite de la sensibilité, c'est-à-dire au niveau de la face interne du genou droit (voy. l'Obs.). Les nerfs cutanés de cette région examinés par la même méthode, sont loin de présenter une apparence semblable à celle des nerfs précédents. A un faible grossissement (oc. 1, obj. 2, Vérick), ces nerfs paraissent presque normaux, fortement colorés en noir par l'acide osmique; ces tubes sont partout continus, et ce n'est qu'en employant un grossissement plus fort (obj. 7, oc. 1, Vérick) et en examinant avec soin chaque préparation, que l'on rencontre un certain nombre de tubes en voie d'altération, et, si l'on compare les préparations de la peau du genou, à d'autres provenant des parties anesthésiées, on est frappé de la différence considérable qui existe entre elles. Dans les premières, les tubes altérés sont l'exception; dans les secondes, ce sont les tubes sains. L'examen microscopique démontre donc que la conservation de la sensibilité, avec hyperesthésie légère, observée sur la peau de la face interne du genou droit, est le résultat de ce fait, que les nerfs de cette partie de la peau ne sont presque pas altérés, et ne le sont que d'une façon très minime, si l'on compare leur état, avec celui que présentent les nerfs des parties de la peau correspondantes aux zones d'anesthésie et d'analgésie, observées pendant la vie.

Ganglions spinaux. — Sept ganglions de la région lombaire, et deux de la région cervicale, ont été examinés, après durcissement, par un séjour de quarante-huit heures dans l'alcool absolu. Les coupes, colorées au picro-carmin, ont été traitées par les procédés ordinaires : alcool absolu et essence de girofles; puis, montées dans le baume. Aucune espèce d'altération appréciable du côté des cellules (qui ne sont pas plus pigmentées qu'à l'état normal), pas plus que du côté des tubes nerveux ou du tissu connectif.

Racines antérieures. — Un certain nombre de racines, appartenant à la région lombaire et à la région cervicale, ont été examinées par le même procédé. Pas d'altérations.

Examen histologique de la moelle épinière pratiqué à l'état frais et après durcissement, dans le bichromate d'ammoniaque à 5/100, puis dans l'acide chromique, à 2/100. A l'état frais, après dissociation et coloration au picro-carmin, on constate les altérations suivantes sur un fragment de la moelle, puis à la région dorsale moyenne : la *pie-mère* est notablement épaissie dans ses parties postérieures et latérales, et cet épaississement résulte de l'apposition de couches concentriques de faisceaux du tissu conjonctif, assez faciles à séparer les uns des autres, et disposés en lames parallèles. Entre ces faisceaux, on rencontre des cellules plates et des noyaux, ces derniers très abondants. Dans les fentes linéaires situées entre les faisceaux conjonctifs de la pie-mère épaissie, on trouve des amas pigmentaires, disposés en séries linéaires, affectant

une forme plus ou moins irrégulière, et qui, examinées à un fort grossissement, se montrent sous forme de fines granulations, amorphes, de couleur brun noirâtre, et d'origine vraisemblablement hématique. Les trabécules qui partent de la face interne de la pie-mère, pour former la charpente conjonctive de la moelle, sont extrêmement épaissis dans sa partie postérieure et latérale, et les vaisseaux de la pie-mère, pénétrant dans la moelle, sont extrèmement altérés. Leur altération consiste surtout en une périartérite beaucoup plus marquée que l'endartérite. Cette périartérite, marquée surtout sur les artérioles de moyen calibre et existant également sur les capillaires, donne à ces vaisseaux une apparence fibroïde, doublant presque le volume de ces derniers. Cet épaississement est dû presque uniquement à l'adventice, qui contient de nombreux noyaux, et a une apparence fibroïde. La gaîne lymphatique est également épaissie, dans des proportions notablement moindres, toutefois. Si l'on examine par la même méthode, le tissu scléreux des cordons postérieurs et latéraux, on remarque quelques particularités intéressantes à signaler.

Dans les cordons postérieurs, on trouve les altérations ordinaires du tabes, à savoir : une périartérite très marquée, et une quantité considérable de corps granuleux, avec un noyau très avide de carmin (globules blancs chargés de graisse) et une augmentation dans le nombre des noyaux et des fibrilles de la névroglie. Dans les cordons latéraux les altérations vasculaires sont les mêmes, mais les corps granuleux font à peu près défaut.

Après durcissement, les coupes de la moelle, traitées par les procédés ordinaires, présentent les particularités suivantes au microscope :

Région lombaire dans toute sa hauteur. — La topographie de la lésion scléreuse est représentée ainsi. Les faisceaux de Goll et de Burdach sont altérés de la façon suivante : le cordon de Goll est pris dans toute son étendue, depuis la pie-mère, jusqu'à la commissure postérieure. Les faisceaux de Burdach sont pris d'une façon analogue, avec les différences que voici. En avant, leur sclérose s'arrête à 2 millimètres environ de la commissure, très prononcée dans le voisinage des faisceaux de Goll, la sclérose l'est un peu moins au niveau de la corne postérieure correspondante, en arrière et près de l'émergence des racines postérieures. De chaque côté, existe un espace triangulaire à base périphérique, respecté par la sclérose. Le faisceau latéral est pris dans sa partie postérieure, sous forme d'une bande scléreuse triangulaire, à base externe, à peu près aussi développée d'un côté que de l'autre, commençant à 2 millimètres en avant de l'origine des racines postérieures, et séparée de ces racines par une bande de tissu médullaire, à peu près intact. La pie-mère est très épaissie, a jusqu'à 2 et 3 millimètres d'épaisseur. De sa face interne, partent des tractus fibreux très épaissis, et des vaisseaux présentant les altérations indi-

quées. Ses fentes connectives sont très riches en dépôts pigmentaires, d'un brun noirâtre (Pl. XIX, *fig.* 1).

Région dorsale. — Même topographie de la sclérose des faisceaux de Goll et de Burdach. Le faisceau latéral (partie postérieure et corticale), est pris dans une étendue un peu plus grande que dans la région lombaire, et toujours sous forme d'un triangle scléreux à base périphérique. Il existe en plus, ici, une bande de sclérose corticale, partant de ce triangle scléreux, et s'étendant à la surface du cordon latéral, jusqu'à la partie fondamentale, dans un point qui serait déterminé par une ligne fictive passant par l'angle externe des deux cornes antérieures. Cette bande de sclérose corticale est plus épaisse à droite qu'à gauche, et correspond du reste à un épaississement de la pie-mère, très marqué au niveau des cordons postérieurs. La sclérose latérale a son maximum au niveau de la partie moyenne de la région dorsale, et s'atténue un peu à partir de la troisième paire dorsale (Pl. XIX, *fig.* 2). Les cellules de la colonne de Clarke paraissent normales.

Région cervicale. — Même topographie de la sclérose dans les faisceaux de Goll. Les faisceaux de Burdach sont pris jusqu'à la commissure, mais, à leur partie postérieure, la sclérose respecte comme dans les autres parties de la moelle, une partie de leur étendue, sous forme d'un triangle à base périphérique. La sclérose latérale corticale, n'est marquée que tout à fait à la périphérie, et le faisceau pyramidal dans toute son étendue, est plus riche en tissu conjonctif que d'habitude. Cette sclérose disparaît complètement à peu près au niveau de la première paire. Le pie-mère latérale est notablement épaissie. (Pl. XIX, *fig.* 3).

Les autres parties de la moelle, faisceaux pyramidaux directs, cornes antérieures, faisceaux pyramidaux croisés, paraissent normaux à un faible grossissement, bien que cependant on puisse remarquer, que la moelle tout entière, et dans toutes ses parties, est plus riche en tissu conjonctif qu'à l'état physiologique, même dans ses parties antérieures. En effet, avec l'objectif 6, il est facile de constater l'épaississement des travées conjonctives dans les cordons antérieurs, et de remarquer que la pie-mère correspondante est plus épaisse que d'ordinaire. Les vaisseaux dans les points correspondants ont des parois déjà épaissies, et on peut le constater même dans l'aire des cornes antérieures, dont les cellules sont plus pigmentées qu'à l'état normal, sans que leur nombre paraisse avoir diminué.

La sclérose postérieure remonte jusqu'au niveau du bec du calamus, et les différentes coupes du bulbe ne présentent rien de particulier à noter.

Lorsque l'on parcourt les observations de sclérose combinée publiées jusqu'ici, on voit que dans toutes, ou à peu près, les troubles de la motilité (parésie) ont marché parallèlement au

développement de la sclérose des cordons postérieurs (douleurs fulgurantes, incoordinations, etc.). C'est ce que Westphal a exprimé en disant que jamais ces malades ne présentent le tableau du tabétique franc, que ce ne sont jamais de vrais ataxiques, même au début de leur affection, et que lorsque la lésion des cordons postérieurs ne se traduit encore que par les douleurs fulgurantes, il existe déjà un certain degré de parésie des membres. En somme, les symptômes de la sclérose postérieure et ceux de la sclérose latérale évoluent d'une manière parallèle chez ces malades. Le cas que je rapporte ici est intéressant à cet égard, car il constitue une exception à la marche ordinaire des scléroses combinées. Cet homme était tabétique depuis six ans, et ataxique depuis une époque assez éloignée (si l'on en juge par le degré d'incoordination motrice qu'il présentait lors de son entrée à l'hôpital), lorsqu'il commença à ressentir des symptômes de faiblesse des membres inférieurs, si peu prononcée au début, qu'il avait la démarche classique de l'ataxique, et dont l'évolution fut si rapide qu'au bout de deux mois la paraplégie était absolue. Il est évident que dans le cas actuel, la sclérose latérale est survenue beaucoup plus tardivement que la sclérose postérieure, et qu'elle a marché très rapidement, car nulle part dans la moelle il n'existait de foyer de myélite transverse pouvant expliquer une paraplégie aussi intense et aussi rapide dans son évolution. Le cas actuel est donc *un cas d'ataxie locomotrice, compliquée à un certain moment de paraplégie*, en vertu d'un processus sur lequel j'aurai à revenir tout à l'heure, et diffère, par conséquent, quant à son évolution, des cas de sclérose combinée publiés jusqu'ici.

Les troubles de la sensibilité présentés par ce malade étaient également ceux que l'on rencontre dans l'ataxie la plus vulgaire, et même ils offraient une variété que l'on ne rencontre pas toujours, car les crises gastriques, urétrales et vésicales existaient au grand complet, sans parler des douleurs fulgurantes, également très prononcées. La peau des membres inférieurs était le siège de modifications de la sensibilité portées à un très haut degré, et dont l'étude faite avec soin pendant la vie, avait fait diagnostiquer une altération très prononcée

des nerfs cutanés dans les points correspondants, diagnostic qui, comme on l'a vu plus haut, fut vérifié par l'examen histologique. Ainsi que je le faisais remarquer précédemment, ces névrites cutanées étaient arrivées à un degré d'intensité et de généralisation comme je n'en avais pas encore rencontré chez les tabétiques, et que je ne puis mieux comparer qu'à celles que l'on rencontre chez les malades atteints de *nervo-tabès* [1]. Les nerfs cutanés étaient beaucoup plus altérés que les racines postérieures correspondantes.

C'est là un fait qui ne s'observe pas en général chez les tabétiques, et qui, à ma connaissance du moins, est pour la première fois constaté [2]. La possibilité de rencontrer chez un malade atteint de sclérose postérieure, des altérations des nerfs cutanés, beaucoup plus intenses que celles des racines correspondantes, me paraît avoir une grande importance au point de vue de la physiologie pathologique du tabes, étant données les variétés symptomatiques qui en seront la conséquence d'une part, et d'autre part, leur existence démontrant d'une façon irréfutable l'autonomie du système nerveux sensitif périphérique, dans ses affinités pathologiques, et son indépendance d'avec les lésions du névraxe chez les tabétiques, puisque les ganglions spinaux ne peuvent ici être mis en cause. Dans le cas actuel, le rôle joué par ces névrites dans la symptomatologie présentée par le malade, tant au point de vue des troubles de la coordination qu'au point de vue des modifications de la sensibilité, est trop évident pour qu'il soit nécessaire d'y revenir. Toutefois, la confirmation anatomique a été particulièrement intéressante dans le cas actuel, pour les raisons suivantes. Les plaques d'anesthésie et d'analgésie étaient la conséquence des névrites cutanées, comme le montra l'examen microscopique ; le résultat était donc positif à cet égard. D'un autre côté, le malade ayant conservé pendant toute la durée de son séjour à l'hôpital l'intégrité de la sensibilité dans une partie très restreinte de la surface cutanée (face in-

[1] J. Dejerine, Étude sur le nervo-tabès périphérique (*Arch. de phys. norm. et path.*, 1884).

[2] Communiqué à la société de biologie (séance du 21 juin 1884).

terne du genou droit), l'état des nerfs de cette partie de la peau, la constatation de leur altération ou de leur intégrité était d'une certitude importante au point de vue de la physiologie pathologique des troubles sensitifs cutanés du tabes. Or ces nerfs étaient très peu altérés, comparativement à ceux correspondant aux plaques d'anesthésie, et il est incontestable que la conservation de la sensibilité dans cette partie de la peau (qui certains jours était le siège d'une hyperesthésie légère), était la conséquence de l'intégrité de ses tubes nerveux. On voit par ce fait combien est important le rôle des névrites cutanées dans le tabes, et combien elles peuvent nous rendre compte des différences symptomatiques présentées par les malades, différence que l'état de la moelle épinière, d'une part, et celui des racines postérieures, d'autre part, ne peuvent à eux seuls expliquer d'une façon satisfaisante, ainsi que je l'ai montré dans un travail antérieur.

Si nous revenons maintenant à l'histoire générale de ce malade et aux résultats fournis par l'examen microscopique, il reste à se demander, en face de quelle affection on s'est trouvé en présence. Tout d'abord, il est évident que ce malade a été pendant assez longtemps un ataxique ordinaire, et que ce n'est qu'après plusieurs années que le tableau clinique se modifiant, et même d'une façon rapide, fit soupçonner une participation au processus morbide, des faisceaux conducteurs de la motilité. En cela, je le répète, l'histoire de ce malade diffère complètement des cas de scléroses combinées rapportés jusqu'ici et dus à Prevost, Westphal, Kahler et Pick, Raymond et Arthaud, Ballet et Minor, cas dans lesquels on voit la faiblesse motrice évoluer en même temps que les symptômes du tabes. Dans le cas actuel, le malade a été longtemps un scléreux des cordons postérieurs, avant d'être un combiné, c'est-à-dire un ataxique paraplégique. L'interprétation de ces différents symptômes me semble assez facile, en tenant compte de la clinique et des résultats fournis par l'examen de la moelle épinière. Tout d'abord, la sclérose postérieure est ici absolument systématique, tout autant que dans n'importe que cas de tabes pur, dégagé de toute complication du côté des faisceaux latéraux. La sclérose de ces derniers est au contraire

tout ce qu'il y a de moins systématique, il est presque superflu de le dire, et, d'un autre côté n'est point une conséquence de la propagation de la sclérose postérieure; car il existe de chaque côté de la corne postérieure correspondante un intervalle de tissu sain (Pl. XIX, *fig*. 1, 2 et 3). Ce n'est donc point par contiguïté que s'est pris le cordon latéral, mais bien par l'intermédiaire de la pie-mère, et je crois que l'on peut envisager le processus, ainsi que nous le verrons tout à l'heure, comme le résultat de l'extension aux parties latérales de la moelle, de la méningite spinale postérieure du tabes.

Obs. II. — *Ataxie locomotrice et parésie des membres inférieurs chez une femme de 52 ans. — Incoordination motrice peu intense. — Signe de Romberg. — Exagération des réflexes tendineux (réflexe patellaire en particulier), tremblement réflexe de la plante du pied. — Troubles de la sensibilité (anasthésie et analgésie) disposés par plaques sur les membres inférieurs, avec léger retard dans la transmission des impressions. — Mort par broncho-pneumonie. — Autopsie. — Méningite spinale postérieure chronique, siégeant dans toute la hauteur de la moelle et s'étendant aux faisceaux latéraux (partie postérieure), dans les régions lombaire et dorsale inférieure. — Atrophie des racines postérieures diminuant de bas en haut. — Altérations des nerfs cutanés, analogues au microscope à celles présentées par les racines. — Intégrité des ganglions lombaires. — L'examen microscopique de la moelle épinière montre la sclérose postérieure siégeant dans toute la hauteur avec méningite chronique correspondante. — Sclérose latérale corticale, siégeant à la région lombaire et dorsale inférieure, diminuant dans les parties supérieures de cette région, pour disparaître au niveau des premières paires dorsales, et proportionnelle, comme intensité, à l'altération correspondante de la pie-mère. (Personnelle.)*

La nommée X..., âgée de 52 ans, entra à l'infirmerie de l'hospice La Rochefoucauld (service de M. le Dr Liouville, suppléé par M. le Dr Dejerine) le 20 novembre 1883.

Cette femme, que j'avais déjà eu plusieurs fois l'occasion d'examiner sommairement à la consultation, est atteinte depuis de longues années, dit-elle, de faiblesse des membres inférieurs, et entre à l'infirmerie pour une bronchite.

État actuel le jour de l'entrée. — Femme d'apparence assez chétive, sans cachexie cependant. Depuis plusieurs années, elle ressent, dit-elle des douleurs dans les membres inférieurs; ces douleurs sont tout à fait semblables, d'après sa description, aux douleurs fulgurantes, parcou-

rant les membres inférieurs avec rapidité, assez intenses et revenant souvent par accès. La marche au début n'était pas gênée, d'une façon notable du moins. Ce n'est que depuis deux ans qu'elle a remarquée de la faiblesse de ses membres inférieurs et un certain degré de raideur dans la marche. Pas de troubles du côté de la vessie ou du rectum.

Membres inférieurs.— Pas de déformations, pas d'attitudes vicieuses, pas d'atrophie musculaire. La force musculaire est nettement diminuée, ainsi qu'il est facile de s'en convaincre, en essayant de fléchir les jambes de la malade. La marche est cependant possible et même facile, mais la malade marche en traînant un peu les jambes, et avec un certain degré d'incoordination. L'occlusion des yeux augmente notablement l'incertitude de la marche et de l'équilibre de la station. Les réflexes tendineux sont notablement exagérés (le réflexe patellaire en particulier), tremblement réflexe de la plante du pied.

Sensibilité. — Plaques d'anesthésie et d'analgésie pas très marquées, disséminées sur la peau des jambes et des cuisses. Léger retard dans la transmission des impressions. Notion de position des membres fortement diminuée. Pas de troubles trophiques cutanés.

Membres supérieurs. — Rien de particulier à noter. Pas de troubles de la sensibilité, pas de faiblesse musculaire, pas d'incoordination apparente. Rien de particulier du côté des sens spéciaux, sauf la vue qui est diminuée (on n'a pas pratiqué d'examen ophtalmoscopique). Les pupilles sont inégales, pas de myosis bien net.

Du côté des poumons on constate un emphysème assez prononcé, avec bronchite des grosses bronches. Le cœur ne présente pas d'altérations appréciables à l'auscultation. Rien à noter du côté des autres viscères.

Diagnostic. — Sclérose combinée de la moelle épinière, occupant au niveau de la région lombaire et dorsale les cordons postérieurs et latéraux. Intégrité probable des zones radiculaires au niveau de la région lombaire inférieure, rendant compte de l'exagération des réflexes tendineux.

Traitement. — Julep morphiné pour les quintes de toux, potion de Todd.

La malade quitte l'infirmerie au bout de 8 jours, rentre vers le milieu de décembre, avec une aggravation des symptômes pulmonaires, et succombe le jour de son entrée, 15 décembre, à dix heures du soir.

Autopsie. — Faite 36 heures après la mort. Cadavre sec, sans œdème, rigidité cadavérique peu prononcée. *Poumons* libres d'adhérences. *Poumon droit*, broncho-pneumonie pseudo-lobaire des lobes moyen et inférieur. Congestion très marquée du lobe supérieur. Petites dilatations bronchiques terminales. *Poumon gauche*, congestion œdémateuse plus marquée à la base. Quelques petites dilatations bronchiques. Les sommets des deux poumons et les bords antérieurs sont assez fortement emphysémateux. Pas de granulations tuberculeuses. Pas de masses calcifiées.

Cœur. — Pas d'hydropisie du péricarde. Quelques plaques laiteuses sur la face antérieure. Pas d'insuffisance aortique; mitrale et tricuspide normales, simplement épaissies ; l'artère pulmonaire ne présente rien de particulier à noter. L'endocarde ventriculaire gauche est un peu épaissi et laiteux. L'aorte ascendante présente quelques plaques scléreuses. Myocarde légèrement brunâtre.

Foie. — Volume normal, congestion assez marquée, aspect légèrement muscade.

Rate. — Rien de particulier.

Reins. — Atrophie légère de la substance corticale, capsule un peu adhérente, surface légèrement granuleuse.

Système nerveux. Encéphale. — Boite crânienne normale, dure-mère également. Pas de pachyméningite. Pie-mère opaline, légèrement épaissie, non adhérente. Corticalité normale. Sur les coupes du cerveau, rien de particulier à noter. Cervelet normal. Bulbe et protubérance, rien de particulier à l'œil nu. Artères de la base légèrement épaissies.

Moelle épinière. — Canal rachidien et tissu cellulaire periméningé, normaux. Dure-mère saine sur sa face externe. Sur sa face interne, adhérences au feuillet viscéral de l'arachnoïde et à la pie-mère, dans la région lombaire et dorsale inférieure. Atrophie des racines postérieures, très marquée à la région lombaire, et diminuant de bas en haut. Méningite spinale postérieure chronique, siégeant dans toute la hauteur, plus intense au niveau des régions lombaire et dorsale inférieure, où elle envahit les cordons latéraux dans leur partie postérieure et jusqu'à leur partie moyenne. Sur des coupes faites à l'état frais, on constate, l'existence, à la région lombaire, d'une sclérose des cordons postérieurs dans leur totalité, et d'une sclérose corticale de la partie postérieure des cordons latéraux. Au-dessus de la région dorsale, la sclérose reste confinée aux cordons postérieurs, dans lesquels du reste elle diminue progressivement, en remontant vers les premières paires cervicales. Les racines antérieures sont normales.

Examen histologique. — Cet examen a été pratiqué à l'état frais, sur la moelle épinière, les racines postérieures et sur les nerfs cutanés de la peau des membres. Deux ganglions spinaux de la région lombaire, ont été examinés après durcissement dans l'alcool absolu. La moelle épinière a été durcie dans le bichromate d'ammoniaque à 5 0/0.

A l'état frais, le tissu des cordons postérieurs présente les caractères des lésions tabétiques ordinaires. Péri- et endo-artérite avec épaississement de la gaine lymphatique et nombreux corps granuleux à l'intérieur de cette dernière, cylindre-axes assez nombreux et paraissant intacts, nombreux corps granuleux avec et sans noyaux, et fibres de la névroglie plus abondants qu'à l'état normal. Ces altérations se retrouvent avec les mêmes caractères, dans le tissu scléreux de la corticalité des faisceaux latéraux et présentent les mêmes apparences.

Racines postérieures. — Acide osmique et picro-carmin. Névrite parenchymateuse à marche lente; un quart environ des tubes par préparation sont réduits à l'état de gaines vides; quelques tubes, peu nombreux, présentent la lésion en voie d'évolution (multiplication des noyaux, etc.).

Nerfs cutanés. — Peau de la face interne de la jambe droite et de la face interne de la cuisse gauche. Même méthode. Altérations semblables à celle des racines, gaines vides assez nombreuses, quelques tubes en voie de dégénérescence comme dans les racines. Les deux ganglions spinaux pris à la région lombaire, durcis à l'alcool absolu, et examinées sur des coupes traitées par les procédés habituels, ne présentent pas d'altérations.

Moelle épinière. — Examen après durcissement dans le bichromate d'ammoniaque à 5 0/0. Coupes colorées au carmin et traitées par les procédés habituels (Pl. XIX, *fig.* 4, 5 et 6).

Région lombaire. — Sclérose combinée (cordons postérieurs et latéraux). Les cordons postérieurs sont envahis dans toute leur étendue à la région lombaire moyenne; les faisceaux de Goll et les faisceaux de Burdach sont pris d'une façon à peu près égale; le tissu scléreux est assez avancé en organisation, d'apparence fibroïde; la lésion s'arrête en avant à un millimètre environ de la commissure, et s'étend en arrière jusqu'à la corticalité, où elle se confond avec la lésion méningée. Altérations vasculaires très marquées, péri- et endo-artérite. Quelques rares cellules-araignées. Au-dessous du renflement lombaire, les faisceaux de Burdach sont moins altérés, la sclérose y est moins intense, et ils contiennent un plus grand nombre de tubes respectés par la lésion. Au-dessus du renflement lombaire, jusqu'à la région dorsale, les cordons postérieurs sont altérés dans toute leur étendue.

Sclérose latérale. — Il existe à la région lombaire dans toute la hauteur, mais surtout à partie moyenne du renflement, et en remontant vers la partie supérieure de cette région, une sclérose, siégeant dans la partie postérieure du cordon latéral, de forme triangulaire, à base périphérique, corticale et sous-méningée, ayant environ deux millimètres dans son plus grand diamètre, et sensiblement égale de dimension de chaque côté de la moelle. A ce niveau, la sclérose a les mêmes caractères (lésions vasculaires et connectives) que dans les cordons postérieurs, à l'intensité près toutefois, un assez grand nombre de tubes étant encore respectés. De même que dans les cordons postérieurs, on y rencontre quelques rares cellules-araignées. Cette sclérose s'arrête en arrière, avant d'atteindre la corne postérieure correspondante.

Pie-mère. — Épaississement très marqué, présente à la région lombaire des signes très nets d'irritation subaiguë, vaisseaux épaissis, cellules fusiformes et noyaux nombreux entre les lames parallèles hyperplasiées qui constituent le tissu de cette membrane. Cet épaississement est proportionnel à la sclérose. Très marqué au niveau des

cordons postérieurs, il l'est également au niveau des plaques de sclérose latérale, et à ce niveau, on voit nettement que le point de départ de la sclérose s'est effectué aux dépens de la pie-mère. Les prolongements que la pie-mère envoie à l'intérieur de la moelle, et qui constituent à l'état normal la grosse charpente connective de l'organe, sont ici nettement épaissis, riches en noyaux; les vaisseaux présentent des altérations analogues à celles que l'on rencontre dans la partie de la pie-mère qui revêt les cordons postérieurs, et, en résumé, en examinant les préparations à un faible grossissement, il est facile de se convaincre que l'on a affaire ici à une meningo-myélite, à marche lente, et que la sclérose corticale a son point de départ dans les travées connectives fournies à la moelle par la pie-mère. Dans le reste de la moelle (parties antérieures et antéro-latérales), la pie-mère est parfaitement normale. Rien de particulier du côté des cornes antérieures, ni du reste de la substance blanche. Colonnes de Clarke: quelques tubes disparus. Cellules normales.

Région dorsale. — Sclérose postérieure siégeant dans toute la hauteur, et occupant les cordons de Goll et de Burdach. Méningite postérieure correspondante. Dans la moitié inférieure de cette région, sclérose corticale de la partie postérieure des cordons latéraux et plaque de méningite spinale correspondante. La sclérose latérale diminue d'intensité et disparaît, à peu près au niveau de la partie supérieure de la région dorsale, et il en est de même pour les altérations méningées correspondantes. Rien de particulier dans les autres parties des coupes.

Région cervicale. — La sclérose occupe les faisceaux de Goll et la partie interne des faisceaux de Burdach, qui sont peu altérés; elle est moins prononcée que dans les régions plus inférieures. La méningite postérieure existe très nettement dans les parties qui correspondent aux points précédents. Elle fait totalement défaut sur la partie postérieure des faisceaux latéraux qui sont complètement indemnes, ainsi que le reste des faisceaux blancs et la substance grise.

Le bulbe rachidien n'a pas été examiné au microscope.

Dans l'observation précédente, l'autopsie confirma le diagnostic de sclérose combinée porté pendant la vie, et ici encore, l'altération des faisceaux latéraux fut trouvée proportionnelle comme intensité et comme distribution aux lésions de la méninge correspondante. Quant à la symptomatologie, elle fut différente de celle présentée par le malade de l'observation I, au point de vue de la marche des accidents paraplégiques. La faiblesse motrice évolua lentement et progressivement, comme c'est du reste le cas ordinaire dans l'histoire

des scléroses combinées, et la paraplégie s'accompagna d'un certain degré de contracture latente, qui se révélait par de l'exagération du réflexe patellaire et de la trépidation réflexe de la plante du pied. On peut trouver l'explication de ces phénomènes dans ce fait, que les cordons de Burdach n'étaient pas très altérés au-dessous du renflement lombaire.

On sait, du reste combien peut être variée la symptomatologie présentée par les malades atteints de sclérose combinée, au point de vue de l'intensité de la paraplégie et des caractères cliniques de cette dernière. Si, dans la majorité des cas, les accidents paralytiques et tabétiques évoluent ensemble comme l'a indiqué Westphal, et comme l'observation précédente en est un exemple, les choses ne se passent pas toujours ainsi, comme en témoigne la lecture de l'observation I.

Il peut donc y avoir, en fait de scléroses combinées, des modalités cliniques différentes, quant à l'ordre d'apparition des accidents paraplégiques, ces derniers pouvant être contemporains des accidents tabétiques, ou seulement leur être postérieurs, et leur évolution être lente ou rapide suivant les cas.

Dans les deux cas que je rapporte ici, la lésion anatomique comprend d'une part une sclérose fasciculée des cordons postérieurs, d'autre part une sclérose des faisceaux latéraux dans leur partie corticale, et l'on peut se demander quelle espèce de sclérose on a affaire : si c'est une sclérose vasculaire, ou une sclérose parenchymateuse ?

Pour ce qui est de la sclérose des cordons postérieurs, la nature systématique et par conséquent parenchymateuse de la lésion me paraît indiscutable, car elle est en tous points analogue à la sclérose de ces mêmes faisceaux, dans les cas de tabes les plus purs, les plus classiques, et il n'y a qu'une altération partant des tubes nerveux eux-mêmes, qui puisse rendre compte de la localisation de cette sclérose à tout un système de fibres, dont le trajet et les fonctions ont quelque chose de si spécial. On sait que la distinction des scléroses en systématiques et en diffuses, due aux travaux de M. Vulpian, repose sur des bases aussi solides aujourd'hui, que lorsqu'elle a été émise, et que les travaux de ces dernières années

sur l'origine vasculaire du tabes n'ont pas réussi à l'entamer. Qu'il s'agisse des lésions du tabes ou de celles des dégénérescences secondaires, médullaires ou cérébrales, leur nature péritubulaire est démontrée par le fait de leur systématisation, bien plus que par leurs caractères histologiques, qui n'ont pas de valeur décisive dans l'espèce, car, s'ils présentent quelquefois de prime abord des différences, ces dernières sont la conséquence, non pas d'une différence dans la nature de la lésion, mais bien dans la rapidité plus ou moins grande de l'évolution du processus, ainsi que je vais essayer de le démontrer. Examinons des coupes de moelle provenant d'une dégénérescence secondaire, dans un cas de section de la capsule interne en arrière du genou, par exemple, et comparons ces préparations avec d'autres, provenant d'une moelle d'ataxique ordinaire. Laissons de côté la topographie dans les deux cas, pour ne nous occuper que de la lésion en elle-même au point de vue histologique. Deux résultats, en apparence contradictoires, peuvent être la conséquence de cet examen. Tantôt il sera facile, tantôt impossible de distinguer la lésion de la dégénérescence secondaire, de celle du tabes. Tout dépend de l'époque à laquelle remonte le début de cette dégénérescence. Si elle ne date que de quelques semaines, elle sera très différente de l'altération tabétique, car on rencontrera, sur les préparations, l'apparence bien connue de la dégénérescence secondaire au début, qui présente à cette époque comme on le sait, une analogie presque absolue avec ce que l'on observe dans le bout périphérique d'un nerf coupé. Presque tous les tubes nerveux auront disparu ; un très petit nombre, faisant partie d'un autre système, est seul respecté ; le tissu connectif commence à végéter autour des tubes disparus; irritation formatrice conduisant par la suite à la sclérose. A ce moment-là, on ne peut confondre la lésion de la dégénérescence secondaire avec celle du tabes, mais plus tard, une fois la sclérose effectuée, la distinction est impossible : la plaque de sclérose présente les mêmes caractères que dans la précédente affection, et les tubes nerveux respectés par la lésion, persistant seuls au milieu des travées connectives, (appartenant par conséquent à un système dont le centre tro-

phique est respecté), l'apparence microscopique est la même dans les deux cas ; la topographie seule, permet de s'y reconnaître, et la différence, considérable au début, est le résultat de ce fait bien connu du reste, c'est que, dans les dégénérescences secondaires, tout un système de fibres est frappé dans sa nutrition, au même moment pour ainsi dire ; dans le tabes au contraire, les tubes nerveux se prennent les uns après les autres. Non seulement la distinction histologique entre ces deux variétés de sclérose systématique est impossible, mais elle l'est également, entre les scléroses systématiques et les scléroses diffuses. Histologiquement parlant, la sclérose systématique du tabes ne peut être distinguée de la sclérose diffuse la plus vulgaire, c'est la même prolifération conjonctive, les mêmes altérations vasculaires, la lésion est optiquement semblable dans les deux cas, elle n'en diffère que par le trajet qu'elle suit dans son développement, systématisée dans un cas, irrégulière et diffuse dans l'autre. Cette similitude d'altération me paraît d'autant plus importante à relever, qu'aujourd'hui, sous l'influence de certaines idées actuellement régnantes sur les scléroses, on cherche à rattacher à des lésions vasculaires primitives certains cas de tabes compliqués de sclérose latérale, analogues à celui que je rapporte dans le présent travail, et qui, en tant que lésions des faisceaux postérieurs (caractères microscopiques, topographie, systématisation), sont absolument identiques aux lésions des mêmes faisceaux dans l'ataxie la plus classique, la plus vulgaire. Je le répète, le microscope est impuissant encore actuellement, à nous rendre compte du pourquoi et du comment, de la systématisation ou de la diffusion d'une sclérose quelconque de la moelle, envisagée uniquement dans ses caractères histologiques, et, les différents caractères distinctifs ou prétendus tels, à l'aide desquels on a cru pouvoir résoudre le problème, sont loin d'avoir, dans l'espèce, une valeur décisive quelconque.

En Allemagne, par exemple, où la sclérose des centres nerveux n'est pas comprise par tous, de la même façon que chez nous, certains auteurs, Leyden entre autres, distinguent une sclérose avec corps granuleux (*Fettkörnchzellen*) qu'ils regardent comme une forme particulière de dégénérescence du

tissu nerveux, et une sclérose sans corps granuleux; cette dernière qui pour eux constitue seule la vraie sclérose, est aussi désignée par les mêmes auteurs, sous le nom de dégénérescence grise. Pour ma part, je ne vois nullement dans la présence ou l'absence de corps granuleux, un caractère anatomique distinctif de telle ou telle espèce de sclérose, par la bonne raison que les corps granuleux se rencontrent aussi bien dans la sclérose en plaques que dans les scléroses systématiques, et que s'ils font défaut au centre des plaques de sclérose déjà un peu anciennes, cela tient, ainsi que l'a indiqué M. Charcot il y a déjà longtemps, à ce qu'à ce niveau, le travail d'organisation du tissu conjonctif est très avancé, et que les tubes nerveux sont détruits[1]. A la périphérie de la plaque, au contraire, là où la sclérose est encore à son début, les corps granuleux existent en grand nombre. Résultant de la désagrégation de la myéline, les corps granuleux sont formés tantôt de gouttelettes très fines, sans membrane d'enveloppe, tantôt et c'est le cas de beaucoup le plus fréquent, ces corps ne sont autre chose que des globules blancs chargés de graisse. Leur présence ou leur absence au sein d'un tissu scléreux n'a par elle-même aucune importance au point de vue de la sclérose : tout ce que l'on peut dire, c'est qu'ils sont d'autant moins nombreux que la sclérose est plus avancée en organisation, et partant plus ancienne, mais ils n'ont aucune valeur diagnostique quelconque quant à la cause de cette dernière, quant à sa nature, systématique ou diffuse.

Si l'on doit refuser aux corps granuleux toute valeur quelconque au point de vue qui nous occupe, en est-il de même des altérations que présentent les vaisseaux dans les points sclérosés? Je crois pouvoir répondre également par l'affirmative. Les lésions des vaisseaux sont semblables dans les différentes espèces de sclérose, et sont proportionnelles au degré de développement de cette dernière.

La périartérite domine comme on le sait, et s'accompagne d'endartérite plus ou moins prononcée; les gaines lymphatiques

[1] J.-M. Charcot, *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière* (1873), p. 190 et suiv.

présentent des altérations bien connues, aboutissant également à une métamorphose fibroïde; or, ces altérations vasculaires sont les mêmes, qu'il s'agisse du tabes ou de la sclérose diffuse, et, je le répète, sont aussi prononcées dans la première que dans la seconde affection, à la condition cependant, de comparer entre eux des cas dans lesquels la sclérose soit arrivée à un degré semblable de développement. C'est là une chose facile à constater, lorsque l'on compare une série de préparations provenant de divers tabétiques, avec d'autres provenant de malades atteints de sclérose diffuse, à marche également chronique : il est impossible de trouver une différence dans l'altération des vaisseaux (qui est toujours en raison directe de l'intensité de la sclérose), quelle que soit la variété de sclérose à laquelle on ait affaire.

On a cru voir également dans la cellule-araignée un élément anatomique sinon spécial à la sclérose diffuse, au moins beaucoup plus fréquent dans cette dernière que dans les autres. Ici encore, il n'existe pas de caractère différentiel, à proprement parler. Il est certain que si l'on examine une préparation de sclérose diffuse, subaiguë ou chronique, on y rencontre des cellules-araignées en plus ou moins grand nombre. Ces cellules ne sont autre chose que les cellules rameuses de Deithers, augmentées comme nombre et comme volume; elles ont été étudiées par F. Boll, Golgi, et récemment encore par M. Ranvier[1]. Mais, qu'il s'agisse d'une moelle saine ou d'une moelle altérée, il est toujours beaucoup plus facile d'observer ces cellules dans la substance grise que dans la substance blanche, les tubes nerveux de cette dernière masquant leurs prolongements. Dans les faisceaux blancs de la moelle, qu'il s'agisse de sclérose systématique ou de sclérose diffuse, les cellules-araignées sont toujours en très petit nombre et d'une constatation assez difficile, pour les raisons que j'ai exposées plus haut (je parle ici, bien entendu, de la vraie cellule-araignée, et non pas des apparences plus ou moins semblables, auxquelles donnent lieu les faisceaux connectifs de la moelle, vus

[1] L. Ranvier, De la névroglie, avec 1 pl. (*Arch. de phys. norm. et pathol.*), 1883.

sur une section transversale). La présence en plus ou moins grand nombre de ces éléments n'a aucune valeur diagnostique dans l'espèce; elles ne sont point absolument rares dans les cas de tabes dorsal les plus caractérisés, et y sont tout aussi fréquentes que dans un foyer de sclérose diffuse ayant envahi la substance blanche. Du reste, on sait combien ces éléments sont fréquents dans la couche la plus profonde des circonvolutions, chez les sujets affectés de paralysie générale (Lumoff), et, s'il existe une affection du système nerveux, qui soit essentiellement parenchymateuse, c'est à coup sûr cette dernière.

Comme on vient de le voir plus haut, on ne trouve ni dans les altérations conjonctives, ni dans les lésions vasculaires, des différences histologiques entre les diverses variétés de sclérose, permettant au microscope de les séparer les unes des autres. Je le répète, la distinction est une affaire de topographie et non d'histologie, et les mêmes considérations peuvent s'appliquer aux altérations subies par le cylindre-axe dans les différentes variétés de sclérose. Il est bien évident que je ne parle pas ici de la dégénérescence secondaire (cérébrale ou médullaire), lorsqu'elle n'est encore qu'à ses débuts; dans ce cas, les altérations subies par le cylindre-axe sont classiques et faciles à reconnaître, car il disparaît dès les premiers jours; mais, plus tard, lorsque la sclérose est effectuée, la distinction histologique n'est plus possible, et la lésion n'a en elle-même aucun caractère distinctif. Les choses se passent de même dans les scléroses subaiguës ou chroniques, systématiques ou diffuses, et la persistance du cylindre-axe dans la sclérose en plaques, signalée par MM. Charcot et Vulpian, n'est pas spéciale à cette forme de sclérose, mais s'observe aussi dans la sclérose tabétique, et, à égalité de développement de la lésion, l'apparence histologique est la même. Dans la sclérose en plaques, le cylindre-axe persiste longtemps, et c'est à cette persistance que doit être attribuée, en grande partie, l'absence de la dégénération secondaire dans cette affection. C'est par la gaine de myéline que commence l'altération du tube nerveux, et, ainsi qu'il résulte des recherches récentes de M. Babinski, la destruction de la myéline paraît être la conséquence, non pas

d'un travail mécanique, d'une compression concentrique du tube nerveux, mais bien d'un phénomène vital, d'une absorption de la myéline, par les cellules de la névroglie et les cellules lymphatiques[1]. Mais, cette persistance du cylindre-axe n'est point, je le répète, spéciale à la sclérose en plaques, et l'on observe la même apparence dans les cas de tabes les plus purs, les plus classiques. Ici, comme dans la sclérose diffuse, l'altération est d'abord péritubulaire; le manchon de myéline se rétrécit progressivement, le cylindre-axe restant intact (du moins avec la technique actuelle); la gaine de myéline diminue de plus en plus, le cylindre-axe persistant encore avec ses caractères physiologiques. Bientôt enfin, ce dernier reste seul, dernier vestige du tube nerveux préexistant, la gaine de myé line ayant disparu; puis, à son tour, le cylindre-axe disparaît. On voit facilement l'altération à ces différents degrés dans les moelles d'ataxiques, et l'apparence histologique est la même que dans la sclérose en plaques. Toutefois, il est possible que, dans cette dernière affection, les cylindres-axes persistent plus longtemps que dans le tabes, et que, à durée égale du processus, ils résistent davantage dans la première que dans la seconde; mais, ce qui est certain, c'est que dans la sclérose en plaques un peu avancée en organisation, l'apparence histologique est la même que dans le tabes.

En résumé, je crois que, d'une façon générale, l'examen histologique est absolument incapable de nous rendre compte, de l'origine systématique ou diffuse d'une sclérose médullaire quelconque, et partant de sa nature péritubulaire ou vasculaire. Mais, ce que cet examen histologique ne peut nous fournir, nous le trouvons dans la topographie, dans le mode de distribution de cette sclérose, et c'est uniquement parce que telle sclérose suit dans son développement un système particulier de fibres nerveuses, ou qu'au contraire elle est irrégulière dans sa distribution, que, dans le premier cas, elle est appelée systématique, et, dans le second cas, diffuse. Les scléroses systématiques sont d'origine péritubulaire, à marche

[1] J. Babinsky, Sur les lésions des tubes nerveux de la moelle épinière dans la sclérose en plaques (*Comptes rendus de l'Acad. des Sc.*, 1884).

rapide dans les dégénérescences secondaires, où tous les tubes sont altérés ensemble et au même moment, à marche plus lente dans le tabes, où ces mêmes tubes nerveux se prennent lentement et les uns après les autres. Quant aux scléroses diffuses, au contraire, et encore à cause de leur topographie, leur nature est purement et uniquement vasculaire. Je crois, pour ma part, qu'il faut renoncer absolument à chercher dans la texture de la sclérose, envisagée en elle-même, des caractères différentiels, entre les scléroses parenchymateuses et les scléroses vasculaires. La sclérose médullaire envisagée histologiquement est *une*, et ce n'est que par sa topographie, son mode de distribution, qu'elle peut être étiquetée, suivant les cas, parenchymateuse ou vasculaire. C'est l'anatomie médicale et non pas l'histologie, qui seule permet de se prononcer. Du reste, ce que je dis ici des scléroses médullaires, s'applique aux scléroses en général, dans n'importe quel appareil, et, si l'on peut reconnaître à ces scléroses une origine tantôt épithéliale, tantôt vasculaire, ce n'est point à l'aide de caractères distinctifs ou prétendus tels, tirés de l'histologie (cette dernière est impuissante à nous renseigner), mais bien à l'aide de la topographie de ces scléroses. Développées régulièrement autour d'un appareil glandulaire, elles sont d'origine épithéliale, distribuées irrégulièrement au sein d'un tissu; elles relèvent d'une origine vasculaire. La cirrhose biliaire et le rein des saturnins sont des variétés de la première forme; la cirrhose annulaire, multilobulaire, et le rein goutteux, appartiennent à la deuxième.

Si l'on doit refuser absolument, pour les raisons que je viens d'exposer, toute origine vasculaire à la sclérose des cordons postérieurs, dans les cas que je rapporte ici, il n'en est pas de même pour la sclérose latérale, surajoutée aux lésions du tabes, et qui, n'ayant rien de systématique dans son développement, bien au contraire, relève évidemment d'une altération vasculaire, ayant pour point de départ l'altération méningée. Il s'agit ici de méningo-myélites corticales par propagation, ainsi que le démontre l'examen histologique. Tout d'abord, l'examen des préparations à un faible grossissement, montre que la sclérose latérale est rigoureusement proportionnelle, comme distri-

bution et intensité de lésion, aux altérations de la méninge correspondante, et ici encore, suivant que la marche de la paraplégie a été rapide ou lente, l'analyse histologique montre des différences très nettes dans l'état de la pie-mère. Dans la première observation en effet, en examinant les préparations à un grossissement de 300, on constate des différences très nettes dans l'état de la pie-mère, suivant que l'on examine la partie de cette membrane qui revêt les cordons postérieurs, ou la partie qui correspond à la sclérose latérale. Au niveau des cordons postérieurs, la pie-mère épaissie par la formation de nouvelles couches concentriques, a un aspect fibreux, et ne contient que très peu d'éléments embryonnaires. Dans les points qui correspondent aux faisceaux latéraux, au contraire, les couches fibreuses de nouvelle formation, les couches profondes surtout, sont infiltrées d'éléments embryonnaires, trahissant une marche relativement rapide du processus méningitique, dans les points correspondants.

Dans la deuxième observation, au contraire, la paraplégie ayant eu une évolution lente, l'épaississement méningé correspondant au faisceau latéral sclérosé, présente des lésions d'inflammation chronique, semblables à celles qui existent dans la partie de la pie-mère, qui revêt les cordons postérieurs.

Dans l'un et l'autre de ces cas, l'origine méningée de la sclérose latérale me paraît indiscutable, pour les raisons suivantes. Tout d'abord, la lésion médullaire et corticale est d'autant plus intense, que l'on se rapproche davantage de la pie-mère, et l'épaississement de cette dernière est proportionnel au degré de la sclérose ; d'autre part, l'examen histologique pratiqué avec un grossissement moyen, démontre très nettement que le point de départ de cette sclérose latérale corticale, est d'origine méningée, et qu'elle est constituée par l'hyperplasie des tractus fibreux de la pie-mère, qui, à l'état physiologique, constituent la charpente fibreuse de la névroglie. Dans les deux cas que je rapporte ici, ces travées hyperplasiées constituent les grosses travées du tissu scléreux, et sont reliées les unes aux autres par d'autres travées plus petites

partant des précédentes, formant ainsi un tissu, dont les mailles épaisses et serrées détruisent peu à peu les tubes nerveux, par le mécanisme ordinaire de la sclérose diffuse. Quant aux vaisseaux, ils présentent les altérations que l'on rencontre ordinairement en pareil cas : épaississement de leurs tuniques, et diminution de calibre.

On sait combien est fréquente, pour ne pas dire constante, la méningite spinale postérieure des tabétiques (Vulpian), et l'on sait aussi que la pie-mère, dans ces cas, ne se prend point par contiguïté, puisque l'on trouve la méningite spinale, dans les cas où la lésion des cordons postérieurs est encore limitée aux zones radiculaires, bien éloignée encore, par conséquent, de la corticalité de la moelle épinière. C'est par un mécanisme tout différent que se produit l'altération de la pie-mère, c'est par un mécanisme irritatif agissant à distance (Vulpian)[1]. Dans la plupart des cas, cette méningite reste localisée dans le domaine des cordons postérieurs, et c'est ainsi que les choses se passent dans le tabes ordinaire; mais, dans certains cas, le processus s'étend de chaque côté, envahit les faces latérales de la pie-mère, et détermine secondairement la sclérose du tissu médullaire sous-jacent.

On pourrait, semble-t-il à première vue, renverser cette proposition et m'objecter que la sclérose latérale est primitive, indépendante de la méningite, et que cette dernière, au lieu d'être la cause de la sclérose n'en serait que le résultat, comme dans la méningite spinale postérieure du tabes. A cette objection, plus apparente que réelle, il est facile de répondre de la façon suivante : 1° dans la méningite du tabes, il ne s'agit pas d'inflammation méningée par contiguïté, puisque cette méningite existe, et même très développée, bien avant que la lésion des cordons postérieurs vienne affleurer la corticalité de la moelle, et partant la méninge ; 2° dans la lésion tabétique, la sclérose débute dans les cordons de Burdach par les faisceaux radiculaires internes (Charcot) ; elle est d'abord centrale, ce n'est que plus tard qu'elle deviendra corticale, et la sclérose est toujours plus intense dans les points qui ont été primitive-

[1] A. VULPIAN, *Maladies du système nerveux*, 1879, p. 442 et suiv.

ment envahis (cette proposition est le corollaire de la précédente); 3° enfin, et c'est là, suivant moi, l'argumennt le plus probant, la sclérose latérale qui vient compliquer celle du tabes, est une sclérose *corticale*, dont l'intensité diminue de plus en plus, à mesure qu'elle pénètre dans la substance médullaire, et qui existe à son maximum de développement dans la partie de la moelle, qui est immédiatement sous-jacente à la méningite correspondante.

L'origine méningée de cette sclérose latérale, qui vient, dans certains cas, compliquer les lésions du tabes ordinaire, est-elle fréquente ; en d'autres termes, les scléroses combinées sont-elles susceptibles d'être ainsi interprétées? Pour ma part, je crois que cette explication est la seule plausible, dans l'immense majorité des cas; en d'autres termes, je crois que la sclérose latérale compliquant la sclérose postérieure, est une méningo-myélite corticale par propagation. Je crois que cette interprétation peut être appliquée à la plupart des faits analogues publiés jusqu'ici (Prevost[1], Westphal[2], Raymond[3], Ballet et Minor[4]). Malheureusement, dans beaucoup de ces observations, l'état de la pie-mère est passé sous silence, même à l'œil nu, et lorsqu'on trouve notée à l'autopsie la méningite spinale postérieure, l'examen microscopique en fait défaut. Et cependant, lorsque l'on examine les planches des auteurs précédents, on ne peut pas ne pas être frappé de l'analogie complète qui existe entre leurs dessins et ceux de la planche qui accompagne ce travail. La sclérose latérale est en effet corticale, et d'autant plus intense, que l'on se rapproche davantage de la périphérie, et par conséquent de la pie-mère; mais cette dernière n'est pas représentée.

Quoi qu'il en soit, je crois que l'interprétation que je propose, et qui repose sur deux autopsies avec examen histologique, peut être appliquée aux scléroses combinées dans lesquelles, et c'est là le cas ordinaire, la sclérose latérale est une sclérose corticale et n'a rien de systématique ; je ne vois pas,

[1] Prevost, *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1877.
[2] Westphal, *loc. cit.*
[3] Raymond, *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1882.
[4] Ballet et Minor, *Archives de neurologie*, 1884.

en effet, d'autre explication qui puisse nous rendre compte de la nature corticale de cette sclérose d'une part, et de son absence de systématisation, d'autre part. Dans toutes les observations de sclérose combinée publiées jusqu'ici, je n'en vois guère qu'une à laquelle cette interprétation ne puisse être appliquée : c'est celle de Kahler et Pick [1], dans laquelle il existait une lésion des cordons postérieurs, avec double sclérose *systématique* des faisceaux pyramidaux et cérébelleux [2]; dans ce cas, il est évident que les faisceaux précédents s'étaient altérés par un mécanisme particulier, et semblable à celui qui préside au développement des scléroses systématiques.

En terminant ce travail, je crois pouvoir en tirer les conclusions suivantes :

1° Les scléroses médullaires n'ont pas de caractéristique histologique particulière, suivant qu'elles sont parenchymateuses ou interstitielles; la sclérose médullaire est *une*, et sa division en sclérose diffuse et en sclérose systématique doit être basée uniquement sur sa topographie, son mode de distribution, et non point sur des caractères histologiques particuliers ou prétendus tels.

2° La sclérose latérale, que l'on rencontre quelquefois associée à la sclérose postérieure (sclérose combinée), est presque toujours une sclérose diffuse, débutant par la corticalité de la moelle, et relevant d'une altération méningée; c'est une méningo-myélite corticale, à marche subaiguë ou chronique, suivant les cas.

3° C'est une méningo-myélite par propagation, ayant, comme point de départ, la méningite spinale postérieure, qui est constante, comme on le sait, chez les tabétiques.

[1] Kahler et Pick, *Arch. für Psych.* Band VIII.

[2] Il est bien évident que je ne parle pas des cas où, chez un tabétique vulgaire, une lésion de la capsule interne ou de la corticalité aura déterminé une dégénérescence secondaire ; dans ces cas-là, la lésion se présentera avec sa systématisation ordinaire.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XIX.

Fig. 1.

Coupe de la moelle du malade de l'observation I.
Région lombaire.
Sclérose postérieure (faisceaux de Goll et de Burdach) et sclérose latérale; l'intensité de cette dernière, comme sur toutes les autres figures du reste, diminue de la corticalité au centre.
a. Pie-mère épaissie dans les parties qui correspondent à la sclérose latérale.
b. Méningite spinale postérieure du tabes.

Fig. 2.

Région dorsale moyenne (Observation I). Mêmes altérations que dans la précédente ; la sclérose latérale est un peu plus étendue en surface qu'à la région lombaire.

a', *b'*. Altérations méningées.

Fig. 3.

Région cervicale (Observation I.).
Les faisceaux de Burdach sont moins altérés que dans les régions précédentes, et le faisceau de Goll continue à être pris dans toute son étendue. Sclérose latérale, peu étendue en profondeur.
a'', *b''*. Altérations méningées.

Fig. 4.

Région lombaire (Observation II).
Sclérose postérieure et sclérose latérale, moins profonde que dans l'observation I.
a, *b*. Altérations méningées.

Fig. 5.

Région dorsale (Observation II).
La sclérose latérale est assez étendue, et, comme dans la région précédente, d'autant plus intense qu'elle est plus corticale.
a'', *b''*. Altérations méningées.

Fig. 6.

Région cervicale (Observation II).
Sclérose postérieure, faisceaux de Burdach peu altérés, cordons de Goll très altérés. Pas de sclérose latérale.
a''. Pie-mère saine.
b''. Méningite spinale du tabes.

IV

PATHOLOGIE GÉNÉRALE. — SUR QUELQUES AFFECTIONS PARASITAIRES DU POUMON ET LEUR RAPPORT AVEC LA TUBERCULOSE,

Par M. **F. LAULANIÉ.**

(Planche XX.)

Dans une note présentée à l'Académie des sciences, le 2 juillet 1882, j'ai fait connaître les traits principaux des altérations provoquées dans le poumon du chien par les œufs du *Strongylus vasorum* (Baillet), et les conclusions auxquelles je m'arrêtais tendaient à confirmer la théorie vasculaire du tubercule en même temps qu'à le dépouiller de sa spécificité anatomique.

Sur ce dernier point, l'accord est définitivement établi parmi les histologistes, qui ont retrouvé dans un grand nombre d'affections des produits analogues ou même identiques au tubercule. D'autre part, les idées se sont singulièrement modifiées, touchant la signification anatomique de ces produits. Les travaux les plus récents sur la tuberculose sont tous inspirés et dirigés par cette idée fondamentale que le tubercule, sous ses aspects divers, loin de constituer un produit hétéromorphe au sens moderne du mot, une tumeur à structure spéciale, n'est pas autre chose que le résultat d'une réaction inflam-

matoire se produisant devant une cause définie dont l'action irritante se localise en des points multiples et isolés [1].

Cette notion si féconde a été autrefois purement doctrinale et systématique. Elle tire aujourd'hui toute sa force d'une enquête anatomique scrupuleuse dirigée sur toutes les formes de la tuberculose et sur les produits analogues artificiellement provoqués par des injections irritantes [2], ou spontanément développés sous l'influence de causes naturelles.

Enfin, les travaux de Klebs, les découvertes de Toussaint, de Koch et de Malassez et Vignal sont venus asseoir d'une manière définitive la théorie inflammatoire et parasitaire de la tuberculose.

Il est aujourd'hui démontré, pour la plupart des médecins, que les bacilles en circulation s'arrêtent dans les petits vaisseaux, et par leur action irritante déterminent autour d'eux une prolifération dont les parois vasculaires fournissent les premiers éléments.

Néanmoins, malgré les contrôles multipliés qui sont venus étendre et fortifier la doctrine microbienne, celle-ci rencontre des résistances, et on trouve encore de bons esprits qu'une éducation trop exclusivement clinique paraît rendre quelque peu réfractaires aux théories préparées dans les laboratoires.

Sans nier la présence des bacilles ou des zooglées, ils en suspectent l'origine et le rôle, et tendent à les considérer comme des incidents sans importance, accompagnant la tuberculose sans la provoquer. Il semble donc qu'en pareille matière tous les genres de démonstration sont admissibles, et qu'aux preuves directes il soit utile d'associer des témoignages indirects. S'il était établi que des parasites saisissables, bien authentiques, provoquent dans certains tissus des formations semblables aux tubercules, ce résultat établirait la présomption que le tubercule lui-même procède d'une cause

[1] La nouvelle doctrine a trouvé récemment son expression la plus complète dans un article publié par la *Gazette médicale de Paris* et dans lequel M. le professeur Renaut traduit avec une grande force la conception qui se dégage des travaux modernes sur le tubercule.

[2] Tuberculose des séreuses et du poumon, pseudo-tuberculose expérimentale, par M. Hippolyte Martin (*Arch. de physiologie*, 1880).

analogue. C'est cette preuve que je veux essayer d'apporter en développant par un récit complet ma première observation et celles que j'ai pu faire depuis.

Assurément, ma note à l'Académie des sciences était suffisamment explicite, et j'ai vu avec plaisir qu'elle avait trouvé crédit auprès de quelques auteurs qui l'utilisent au bénéfice de la théorie microbienne et inflammatoire du tubercule. Mais, d'autre part, j'ai vu repousser, dans certains débats académiques, les témoignages apportés par les pseudo-tuberculoses parasitaires, et je m'explique facilement ce dédain par l'absence de toute description circonstanciée des faits de ce genre. Ce sont le plus souvent des relations qui ne relèvent que des apparences macroscopiques, et qui, dès lors, n'ont aucune valeur dans le débat. Il importe donc de faire connaître avec précision ce genre de documents en développant quelques exemples précis. Nous aurons ainsi l'occasion de discerner ce qui, dans les formations déterminées par les parasites vulgaires, peut être légitimement rapproché des lésions de la tuberculose. Nous verrons, en effet, que tout parasite ne détermine pas nécessairement autour de lui des formations nodulaires semblables aux tubercules, que la nature du tissu provoqué, son irritabilité propre, sa manière de réagir devant l'épine irritante, ont la plus grande influence sur la forme des lésions consécutives. Nous pourrons constater, d'autre part, que la nature du parasite exerce à son tour une influence au moins égale et qu'ainsi le déterminisme des lésions parasitaires réside dans deux séries de conditions : 1° le siège du parasite, c'est-à-dire la nature du tissu affecté; 2° l'énergie du parasite.

Mes recherches ont été dirigées surtout sur le poumon.

J'ai étudié particulièrement : 1° la strongylose; 2° la pneumonie vermineuse du chat; 3° la pneumonie vermineuse du mouton; 4° la pneumonie aspergillaire du lapin.

A. — *De la strongylose pulmonaire du chien*[1].

La *strongylose* est une granulie pulmonaire du chien pro-

[1] En donnant ce nom à la nouvelle affection que je décris, je me conforme aux règles ordinaires de la therminologie.



voquée par les œufs du *Strongylus vasorum* (Baillet), qui vit dans le cœur droit et les divisions de l'artère pulmonaire. On en a méconnu longtemps les caractères anatomiques, et, quant aux faits cliniques qui s'y rattachent, je ne peux fournir que les indications orales qu'a bien voulu me donner le docteur Labat, mon collègue.

Symptômes.—L'affection reste longtemps silencieuse pour se manifester tout à coup d'une manière bruyante par une dyspnée pénible qui peut se calmer au bout de quelques jours, ou se terminer par l'asphyxie.

L'auscultation et la percussion ne fournissent aucun signe saisissable.

La strongylose est le plus souvent sporadique et, sous cette forme, elle n'est pas absolument rare, comme en témoignent les lésions trouvées fréquemment sur des chiens sacrifiés pour d'autres recherches, et qui, de leur vivant, n'avaient présenté aucun trouble. Elle offre aussi les allures d'une affection enzootique et frappe alors successivement plusieurs chiens dans la même meute où, par une invasion progressive, elle peut faire des ravages sérieux.

Cette extension lui donne les apparences d'une maladie contagieuse et nous verrons tout à l'heure comment, à l'aide des expériences que j'ai instituées, on peut résumer la forme et le mécanisme de cette contagion.

Caractères zoologiques du Strongylus vasorum. — Le *Strongylus vasorum* a été trouvé pour la première fois par Serres, qui l'abandonna à M. Baillet. Sa description se trouve très circonstanciée dans le *Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie vétérinaires*, de MM. Bouley et Raynal. Quand on fait l'autopsie d'un chien qui a succombé à la strongylose, ou sur lequel on rencontre accidentellement les lésions de cette maladie, on ne tarde pas à trouver les vers adultes dans le cœur droit, ou dans les branches de l'artère pulmonaire. Dans tous les cas que j'ai observés, ces nématoïdes ont invariablement présenté les mêmes caractères, pour la description desquels j'emprunterai les termes que M. Baillet

lui-même leur a consacrés, et dont j'ai pu maintes fois vérifier l'exactitude :

« Corps cylindroïde filiforme, un peu atténué aux extrémités, blanchâtre ou rosé, marqué chez quelques-uns d'une sorte de spirale rougeâtre, souvent interrompue et qui dessine à travers les téguments le tube digestif. Tête bordée sur les côtés de deux replis membraneux transparents (se formant peut-être après la mort par un effet d'endosmose), qui se rejoignent en avant et constituent une bordure étroite, plus ou moins profondément émarginée. Tégument sans stries transversales, pourvu de lignes longitudinales très espacées. Bouche petite, circulaire, nue, entièrement terminale. Œsophage court, à peine plus large à sa terminaison qu'à son origine. Intestin plus renflé que l'œsophage, sinué et comme tressé avec le tube du testicule ou les tubes des ovaires. Anus non terminal. — *Mâle* long de 14 à 15 millimètres. Queue contournée, obtuse, terminée par une aile membraneuse, transparente, courte, obtuse à deux lobes; chacun de ceux-ci soutenu par quatre côtes, la côte extérieure bifide, la seconde simple, la troisième bifide, et la dernière courte et simple. Testicule naissant au-dessous de l'œsophage, d'abord grêle, se renflant rapidement et descendant sinueux jusqu'à la queue où on le voit ayant appuyé sur ses côtés deux spicules très grêles, égaux et longs chacun de 0^{mm},36 à 0^{mm},40. — *Femelle* longue de 18 à 21 millimètres. Queue obtuse, peu contournée. Deux ovaires naissant au-dessous de l'œsophage et descendant à peu près parallèlement l'un à l'autre, en se contournant autour de l'intestin, formant sur leur trajet chacun une sorte d'utérus renflé; les deux utérus renflés se réunissant en un utérus commun, étroit, court, aboutissant à la vulve située à 0^{mm},30 ou 0^{mm},32, en avant de la pointe de la queue. Œufs allongés, obtus à chaque bout, pourvus d'une enveloppe très transparente, longs de 0^{mm},07 à 0^{mm},08, larges de 0^{mm},04 à 0^{mm},05. »

Si j'introduis ici cette description helminthologique, c'est pour montrer que les caractères du *Strongylus vasorum* sont assez tranchés pour que j'aie pu le reconnaître et ne pas le confondre, comme M. Megnin le laisse entendre, avec le *Spiroptera sanguinolenta* de Rudolphi, qui n'est pas un héma-

tozoaire, ou la *Filaria immitis* qui est vivipare, ou le *Strongylus canis bronchialis* qui vit dans les bronches.

Je peux maintenant, après avoir pris ces précautions, insister sur les résultats de l'autopsie et faire connaître les caractères anatomiques de la strongylose.

Anatomie pathologique. — Avant d'exposer les caractères histologiques de la strongylose, je vais m'attacher tout d'abord à décrire ses apparences macroscopiques en synthétisant ici les notes que j'ai recueillies dans de nombreuses autopsies.

Les lobes pulmonaires présentent à leur base des altérations qui forment une zone bien délimitée, dans laquelle le tissu pulmonaire est grisâtre, compacte, incomplètement rétracté et assez dense pour s'enfoncer dans l'eau. Il est criblé d'un nombre prodigieux de granulations grises et demi-transparentes, très fines, atteignant rarement le volume d'une tête d'épingle. Par leur accumulation et leur finesse, elles donnent un aspect perlé ou chagriné aux surfaces libres et aux surfaces de section. Très multipliées dans toute l'étendue de la zone malade, les granulations deviennent cependant de plus en plus nombreuses et confluentes à mesure qu'elles se rapprochent de la surface du poumon. Sous la plèvre, elles forment parfois des nappes jaunâtres, d'apparence homogène, mais se laissant résoudre à la loupe en granulations distinctes.

Sur une section intéressant tout un lobe pulmonaire et passant par l'axe, on saisit facilement la loi qui préside à la distribution des granulations. D'une manière générale, elles sont d'autant plus nombreuses et volumineuses qu'elles sont plus rapprochées de la base et de la plèvre correspondante. En dehors de la zone affectée, les granulations sont très rares, et leur présence au voisinage du sommet est toujours accidentelle. L'étendue de la zone granuleuse est d'ailleurs très variable d'un sujet à l'autre. Elle peut se réduire à quelques îlots disséminés sous la plèvre, ou former une masse compacte occupant les deux tiers de la hauteur du poumon. La comparaison de ces états extrêmes et des états intermédiaires fait voir très nettement que la lésion progresse de la base au sommet, et de la périphérie au centre.

L'invasion des granulations est donc centripète, ce qui laisse présumer qu'elle est commandée par des circonstances mécaniques que nous allons bientôt pouvoir surprendre.

Sauf la forme de leur localisation et leur marche, les lésions de la strongylose présentent une remarquable analogie avec certaines formes de tuberculose. On se croirait en présence d'une variété de granulie très dense et très confluente. Mais le doute ne peut subsister longtemps. L'immunité bien connue des chiens à l'égard de la phtisie pulmonaire, la localisation et la marche des lésions éloignent l'idée de la tuberculose pour faire penser à une affection encore non classée, à une pseudo-tuberculose dont une bonne autopsie met bientôt la cause en évidence.

Sur des préparations faites par dissociation du tissu frais, on trouve, en effet, associés à des éléments anatomiques variés, un nombre plus ou moins considérable d'œufs ellipsoïdes, dont la coque très mince et souvent plissée contient un vitellus sombre, fortement granuleux, et à des degrés variables de segmentation ou de développement. Celui-ci est quelquefois terminé, et on aperçoit sous la coque ovulaire un embryon roulé en spirale. Enfin, on trouve également un certain nombre d'embryons libres et animés de mouvement sur place.

La proportion relative des œufs et des embryons achevés est d'ailleurs variable d'une autopsie à l'autre. Il est des cas de strongylose dans lesquels les œufs sont très rares et où on découvre, par contre, un grand nombre d'embryons libres et en mouvement. En d'autres circonstances, la proportion s'intervertit au profit des œufs, qui sont en majorité.

Ces différences dépendent du moment où l'autopsie est venue surprendre l'évolution embryonnaire qui est d'autant plus avancée que la dernière ponte est plus éloignée.

Siège et distribution des strongles adultes. — Nous savons déjà que les vers adultes habitent le cœur droit ou les divisions de l'artère pulmonaire, et, quand on se trouve en présence d'un cas de strongylose, la première préoccupation est de disséquer ces cavités vasculaires pour y rechercher les parasites. Il arrive quelquefois que la recherche reste infructueuse

ou ne laisse découvrir qu'un ou deux vers; le plus souvent ils sont assez nombreux et disséminés en nombre variable, en divers points de la section artérielle de la petite circulation. Il est rare de les trouver dans le cœur droit; mais, s'ils ont choisi ce lieu d'établissement, on les trouve surtout dans les sillons qui séparent les colonnes charnues au niveau des bords latéraux du ventricule, ou sous la valvule auriculo-ventriculaire. Le plus souvent ils habitent les grandes divisions de l'artère pulmonaire, particulièrement à l'origine des branches collatérales, et sont réunis en pelotons où les femelles prédominent. Leur fixité est assurée par les bourgeons de l'artérite développée sous leur influence. Les produits de l'inflammation vasculaire affectent ici une forme très irrégulière, celle de bourgeons, de lames ou cordons résistants et anastomosés. La paroi interne étalée de l'artère offre alors un aspect réticulaire comparable à celui qui caractérise la surface des oreillettes, sauf, bien entendu, le volume des travées qui est peu considérable.

Cette disposition n'a pas la constance que je lui avais attribuée tout d'abord; il est des cas où les adultes qu'on trouve disséminés dans les grosses divisions de l'artère pulmonaire, n'ont amené aucune formation inflammatoire sur le point de leur résidence actuelle. Mais à la limite du territoire pulmonaire affecté par la granulose et du territoire sain, les petites branches artérielles présentent constamment une thrombose plus ou moins étendue. La lumière du vaisseau est remplie par un caillot dur et jaunâtre. Il est libre par son extrémité centrale et plonge par l'extrémité périphérique dans un foyer d'endartérite au delà duquel le vaisseau paraît singulièrement rétréci, sinon complètement oblitéré. Lorsque la recherche des strongles est faite immédiatement après la mort, c'est au-dessus de ce caillot qu'on les trouve accumulés. Il est donc vraisemblable que ceux qu'on rencontre disséminés dans les parties plus centrales de l'artère pulmonaire, y sont parvenus par une migration qui s'est faite après la mort de l'animal infecté.

On conçoit que les thromboses et les artérites qui atteignent les artères à la limite de la zone saine et de la zone malade du

poumon doivent compromettre la circulation dans la région granuleuse. Quand on pousse une injection dans un lobe isolé, la matière colorante pénètre avec une très grande facilité dans toute l'étendue de la partie saine, mais elle rencontre une grande résistance au niveau de la zone granuleuse, qu'elle n'envahit qu'avec lenteur sans jamais pouvoir la pénétrer complètement. Il existe toujours quelques points qui échappent à l'injection et donnent un aspect marbré au tissu. La réplétion est cependant suffisante pour donner à la zone granuleuse une turgescence telle qu'il n'y a pas de ressaut brusque au voisinage de la partie du lobe exempte de granulations. L'histologie nous donnera plus tard l'explication de ce fait.

Quoi qu'il en soit, les adultes fixés dans les divers points de l'arbre artériel des poumons s'accouplent, et les femelles pondent des œufs fécondés qui sont entraînés par le courant sanguin et vont se distribuer dans les plus fines artérioles de la périphérie. C'est là que, pendant la durée de leur développement, ils amènent la formation des fines granulations dont ils occupent la partie centrale, et tout fait prévoir que ces granulations sont le produit de vascularites très multipliées; mais, en attendant que l'étude histologique qui va suivre nous donne sur ce point une solution, il est bon de poursuivre l'étude zoologique du strongle des vaisseaux et, par la détermination de ses migrations, d'établir le mode de contagion de la strongylose.

Migration des embryons du Strongylus vasorum. — Au moment où j'ai fait mes premières observations, on ne savait, sur l'intéressant parasite que j'étudie, que la possibilité de sa présence dans le ventricule droit ou les branches de l'artère pulmonaire. On avait méconnu la fausse tuberculose qui se développe au contact des œufs au cours de leur développement; on ignorait le siège de ce développement et le sort réservé aux embryons. Le cycle des migrations du strongle des vaisseaux était parfaitement inconnu. Je vais indiquer sommairement les résultats que m'ont donnés sur ces divers points l'analyse anatomique et l'expérimentation.

Sur les premières préparations que j'examinai, je fus frappé

de trouver à l'intérieur de certaines bronches des blocs muqueux englobant un grand nombre d'embryons. Cette constatation devait naturellement me faire penser que l'arbre bronchique était la voie ouverte aux embryons, et, dans toutes les autopsies de strongylose, je me suis attaché à les rechercher de ce côté. Je suis arrivé à des résultats très variables touchant leur présence ou leur distribution dans l'arbre bronchique. Ces résultats dépendent, comme il est facile de le prévoir, du degré auquel est parvenue l'évolution embryonnaire. Toutes les fois que les préparations obtenues par dissociation ne laissaient voir que des œufs entiers ou simplement segmentés, l'examen des bronches restait infructueux. Au contraire, dans tous les cas de strongylose, où les dissociations de la zone granuleuse mettaient en liberté un grand nombre d'embryons vivants, j'ai constamment trouvé dans les bronches des amas d'embryons englobés dans des blocs ou des filaments muqueux, où ils étaient accumulés par centaines. C'est là, d'ailleurs, un fait constant, les embryons ne sont pas uniformément distribués dans les tubes bronchiques, ils sont toujours réunis en masses compactes dans des blocs muqueux dont la découverte est due au hasard. Il y a donc entre les résultats de la dissociation opérée sur le tissu frais et ceux de l'examen des bronches, une relation étroite et facile à interpréter. Lorsque les embryons sont éclos au centre du foyer inflammatoire qui les protège, ils émigrent vers les bronches et s'y retrouvent à diverses hauteurs. Tantôt on ne peut les saisir que dans les plus fines divisions ; dans d'autres cas, ils sont parvenus dans les bronches de 2e et de 3e ordre. J'ai pu les suivre enfin jusque dans la trachée. Ils progressent donc par étapes successives, et on prévoit comment ils peuvent être expulsés au dehors.

Entre le moment de l'éclosion des embryons et celui de leur pénétration dans les bronches, il y a une phase intermédiaire qu'on ne peut surprendre que sur des préparations obtenues après durcissement. Il n'est pas rare de voir alors des embryons complètement déroulés dans la masse cellulaire qui les protégeait. D'autres sont situés dans les alvéoles eux-mêmes et n'auront pas de peine à parcourir le trajet qui les

sépare des bronches. Ces constatations laissaient présumer que les embryons rejetés par un chien sont accidentellement déglutis par un autre animal de la même espèce, où ils parcourent une nouvelle étape qui les amène dans le cœur droit. Tout chien affecté de strongylose deviendrait ainsi une cause d'infection pour ses semblables.

Contagiosité de la strongylose. — L'expérience a vérifié en partie ces présomptions. Un grand nombre de chiens à qui j'ai fait manger des fragments de poumon atteint de granulie parasitaire ont offert à l'autopsie, pratiquée un mois après l'infection, toutes les altérations caractéristiques de la strongylose. Je dois cependant faire remarquer que j'ai eu bien des résultats négatifs, qui s'expliquent, pour quelques-uns, par le vomissement des animaux en expérience, que j'ai vus quelquefois rejeter absolument intacts les fragments de poumon, qu'ils avaient cependant déglutis avec une gloutonnerie en rapport avec l'abstinence à laquelle ils avaient été condamnés.

Quelque réserve que commandent ces expériences négatives, les résultats positifs que j'ai d'autre part obtenus me paraissent suffire à établir le cycle des migrations du *Strongylus vasorum*, que l'on peut résumer de la manière suivante :

1° Les strongles adultes fixés dans le cœur droit ou les grosses divisions de l'artère pulmonaire s'accouplent en ces divers points, et les femelles pondent des œufs qui vont s'arrêter dans les plus fines artérioles et y parcourir toutes les phases de leur développement ;

2° Les embryons éclos abandonnent les foyers inflammatoires qui les ont protégés pour émigrer vers les bronches, d'où ils sont expulsés au dehors ;

3° Ils sont accidentellement déglutis par des chiens et subissent dans l'appareil digestif ou le système veineux de ces derniers les modifications qui les amènent à l'état adulte dans le cœur droit.

On s'explique très bien, à la lumière de ces faits, comment la strongylose peut revêtir la forme enzootique et atteindre plusieurs chiens dans une seule meute. Il faut remarquer,

d'autre part que les mêmes femelles peuvent donner plusieurs pontes successives et périodiques. Cette circonstance rendrait parfaitement compte du caractère intermittent que les cliniciens attribuent à la strongylose. Les accès, qui s'accusent sur un animal par une vive angoisse, une dyspnée extrêmement pénible, et se reproduisent de loin en loin, coïncident vraisemblablement avec une ponte abondante des femelles, qui jettent dans les artérioles une génération d'œufs en nombre suffisant pour déterminer une oblitération passagère.

La dernière période de la migration des embryons comporte évidemment des termes divers qu'il eût été important de pouvoir déterminer. On peut faire à cet égard deux hypothèses : ou bien les embryons pénètrent dans la muqueuse intestinale, s'engagent dans les racines de la veine porte et parviennent directement au cœur pour y acquérir les caractères de l'adulte, ou bien ils s'accroissent progressivement sur le trajet qui les sépare du ventricule droit et parviennent dans cette cavité à l'état adulte. Les nombreuses autopsies que j'ai faites sur des chiens peu de temps après leur repas infectieux ne m'ont donné aucun résultat. Mais on conçoit facilement que la recherche d'embryons microscopiques disséminés dans l'appareil digestif ou le système porte d'un chien doive être très pénible et très difficile. Dans le but de circonscrire étroitement l'enquête, j'ai fait l'expérience suivante : Par une incision pratiquée sur le flanc droit d'un chien, je fais sortir une anse de l'intestin grêle sur laquelle j'isole, entre deux ligatures, un segment de 3 ou 4 centimètres. Par une petite ouverture pratiquée dans l'épaisseur des parois du segment isolé, j'introduis des fragments de poumon atteints de fausse granulie et remplis d'œufs et d'embryons. Les sutures faites, l'animal est remis en loge. Constamment, les chiens soumis à cette opération sont morts le lendemain, et à l'autopsie les fragments pulmonaires sont trouvés intacts. Par dissociation, on en fait sortir des embryons dont la plupart ne présentent aucun signe de vie. On n'en découvre aucun dans l'espace compris entre les deux ligatures, pas plus que dans l'épaisseur des parois intestinales examinées sur une série de coupes

obtenues après durcissement. Pour donner à de pareilles recherches toute leur fécondité, il faudrait y introduire des précautions antiseptiques très nombreuses et très délicates. C'est un point à reprendre. Mais les faits qu'on pourrait mettre en lumière importent médiocrement à la question d'anatomie pathologique et de pathogénie que j'ai maintenant à cœur d'examiner.

Caractères histologiques de la strongylose. — Les granulations dont nous avons indiqué plus haut les caractères macroscopiques sont le produit de vascularites noduleuses dans lesquelles prédominent les cellules épithélioïdes. Mais quoi qu'il soit, le plus ordinairement, très difficile de trouver les traces des parois de l'artériole, le processus paraît se localiser soit à l'intérieur du petit vaisseau dont l'épithélium prolifère, soit dans la tunique externe et le tissu ambiant, qui fournissent les éléments de la granulation. On peut donc reconnaître dès le principe deux formes de follicules répondant aux variétés établies par M. Kiener sous les noms de tubercules à type endogène et tubercules à type exogène[1]. D'autre part, les pseudo-follicules du deuxième type subissent une sclérose précoce qui amène la formation d'une troisième variété. Enfin on voit, dans quelques circonstances, intervenir des modifications régressives qui donnent aux formations parasitaires une physionomie intéressante sur laquelle nous aurons à nous arrêter.

a. *Pseudo-follicules à type endogène.* — La distinction que nous venons d'établir est d'autant plus légitime que les deux principales variétés de pseudo-follicules répondent à des variétés de strongylose très nettement séparées par le développement de l'un ou de l'autre type, qui sont très rarement associés. Dans ce dernier cas, le type en minorité paraît n'avoir qu'une existence accidentelle.

Je prendrai comme objet d'étude du pseudo-follicule à type endogène les préparations venant d'un chien sacrifié 52 jours

[1] Dr P.-L. Kiener. — De la tuberculose dans les séreuses chez l'homme et chez les animaux inoculés. (*Arch. de phys. normale et pathol.*, 1880.)

après l'infection expérimentale. Le tissu pulmonaire est rempli de nodules variant de $0^{mm},25$ à 1 millimètre, et tellement confluents qu'ils sont presque tangents les uns aux autres et ne laissent subsister que des espaces fort étroits, où les alvéoles comprimés sont à peu près méconnaissables. Ces nodules sont composés d'un nombre variable de pseudo-follicules élémentaires qui peuvent d'ailleurs se montrer isolés sur des préparations faites en des points plus éloignés de la plèvre. Quoi qu'il en soit, ils ont toujours la même organisation fondamentale, qui comporte : 1° une zone centrale formée par une cellule géante creusée d'une cavité renfermant un œuf ou un embryon; 2° une zone moyenne formée de cellulles épithélioïdes; 3° une zone périphérique surtout évidente sur les follicules isolés et composée d'éléments embryonnaires disposés circulairement. On reconnaît facilement dans ces apparences l'une des dispositions classiques affectées par les follicules de la tuberculose, tels qu'on les connaît depuis les travaux de Köster, Langhans, Charcot, Malassez, etc. La note dominante ici est constituée par la présence de l'œuf du nématoïde, qui dénonce la spécificité étiologique de la formation de la même façon que les bacilles tuberculeux englobés dans la cellule géante des vrais follicules impriment à ces derniers la seule spécificité qui leur appartienne.

La présence de l'agent irritant, de l'être vivant dont l'influence a déterminé la formation des follicules, est d'ailleurs la seule circonstance qui puisse en dénoncer la signification. Lorsque la coupe a passé en dehors de la cavité ovigère, on ne voit plus au centre qu'une cellule géante ordinaire qui, avec sa couronne compacte épithélioïde, réalise un ensemble tout à fait comparable au follicule classique (*fig.* 1). Le type fondamental que nous venons d'esquisser doit être maintenant examiné dans ses variétés principales, qui se tirent surtout de la constitution de ses deux zones internes.

La cellule géante présente, en particulier, les apparences les plus variées et les plus instructives. Et d'abord, elle peut faire défaut, l'œuf ou l'embryon touchant immédiatement à l'enceinte épithélioïde. Dans quelques cas très rares, le parasite est enveloppé d'une ceinture de leucocytes nettement sé-

parée de la deuxième zone ; mais ces dispositions sont exceptionnelles, la cellule géante ovigère est un élément à peu près constant. Dans les cas les plus simples, elle est réduite à un liséré rouge ou jaune orangé[1], très étroit et parsemé de noyaux. Pour certaines directions de la coupe, elle prend la forme d'une gaine aux parois très minces et recouverte extérieurement d'un grand nombre de noyaux. La surface interne de la gaine n'est pas autre chose que l'empreinte laissée par l'œuf. Le plus ordinairement la cellule géante affecte la forme d'un diaphragme embrassant le parasite et dont le contour est déformé par des festons plus ou moins accentués. Quelquefois le diaphragme est formé par le rapprochement de deux ou trois cellules géantes (*fig.* 4). Par contre, on peut trouver une cellule géante simple contenant deux œufs (*fig.* 3). En ce qui touche la distribution des noyaux dans les Riesenzellen centrales, elle est loin d'être constante. Ils sont souvent périphériques et forment une couronne régulière, mais on les trouve aussi fréquemment disséminés irrégulièrement dans le protoplasma de la cellule.

Je dois insister maintenant sur certaines formes de cellules géantes qui nous aideront plus tard à déterminer leur origine et celle du follicule tout entier. En dehors du contour festonné de la cellule géante, on trouve quelquefois, d'un seul côté, une surface plus pâle et couverte de noyaux, ce qui laisse soupçonner que la cellule a la forme d'un cylindre qui a été coupé obliquement. Souvent la cellule géante offre la forme d'une raquette, d'une ellipse très allongée ou même d'un bloc cylindrique dont la surface est creusée de dépressions sphériques (*fig.* 8). Dans un cas fort heureux, j'ai pu voir un de ces blocs émettre un tronc très court répondant vraisemblablement à une division collatérale du vaisseau où il s'était formé (*fig.* 9). Toutes ces apparences, jointes à ce que nous savons de l'habitat des strongles, suffiraient à établir l'origine intra-vasculaire des Riesenzellen ovigères et des cellules épi-

[1] Toutes mes préparations ont été faites sur les fragments durcis par l'alcool absolu ou par l'alcool, la gomme et l'alcool, puis colorées au picro-carminate d'ammoniaque.



thélioïdes qui leur sont annexées. Mais poursuivons l'étude anatomique des pseudo-follicules avant d'insister sur leur pathogénie.

La zone moyenne est formée par le rapprochement de cellules épithélioïdes bien reconnaissables à leurs contours polyédriques et à leur coloration jaune orangé. Ces éléments irrégulièrement stratifiés sur trois ou quatre rangées forment une couche relativement très épaisse si on la compare à la zone correspondante des follicules vrais; mais une différence aussi superficielle ne suffit pas à détruire l'analogie de deux formations aussi voisines. Cette analogie se retrouve d'ailleurs dans l'arrangement des éléments, qui affectent parfois une disposition radiée des plus nettes et des plus élégantes. Enfin il n'est pas rare de trouver dans cette zone moyenne des cellules géantes dont l'origine sera examinée plus tard.

Quant à la zone périphérique, elle ne présente pas de particularité digne d'être signalée, si ce n'est une tendance assez marquée à l'évolution fibreuse. Quand les follicules sont discrets, ils se développent plus librement et acquièrent de plus grandes dimensions, la zone périphérique prend alors une grande importance et on peut la voir s'étendre sur le tissu pulmonaire par un procédé semblable à celui qui préside à l'extension des tubercules vrais.

Telles sont les productions anatomiques qui se constituent sous l'influence irritative des œufs du *Strongylus vasorum*. Nous avons maintenant à examiner le siège et le mécanisme de leur formation.

Pathogénie des pseudo-follicules. — Les apparences si nettes affectées par les cellules géantes semblent bien entraîner la présomption que ces éléments sont d'origine intra-vasculaire et que par suite le follicule entier est le résultat d'une endovascularite. L'habitat des vers adultes vient d'autre part donner une grande vraisemblance à cette hypothèse. Mais on pourrait soutenir que les œufs pondus dans une grosse division de l'artère pulmonaire et distribués dans le territoire vasculaire de cette branche ne restent pas dans les artérioles et vont se développer dans les vésicules. Il faut donc apporter sur ce

point des preuves directes tirées de l'état des vaisseaux et de leurs relations avec les pseudo-follicules. Je dois déclarer tout d'abord que ces relations sont exceptionnellement visibles. Cependant, en parcourant un grand nombre de préparations, on finit par réunir un certain nombre de faits très démonstratifs. Il m'est arrivé de surprendre des œufs à l'intérieur même de petites artérioles à une ou deux rangées de fibres musculaires dans lesquelles ils étaient associés à des leucocytes et à des fragments fibrineux. Ce dernier fait laisse voir qu'il ne s'agit pas ici d'un accident heureux surprenant l'œuf en voie de migration. La coagulation intra-vasculaire doit arrêter le parasite et l'immobiliser dans l'artériole.

Mais voici des faits plus décisifs : 1° un vaisseau dont les parois ne sont plus indiquées que par des traits rectilignes et parallèles et dont le trajet s'opère à travers un tissu de nouvelle formation contient un œuf comprimé par l'épithélium tuméfié ; à son extrémité il est partiellement pénétré par un follicule ovigère au niveau duquel le trajet du vaisseau devient insaisissable.

2° Une artériole à deux couches de fibres musculaires aboutit à un follicule (*fig.* 6). Au moment de l'aborder, ses parois s'écartent comme pour embrasser le follicule, au delà duquel le trajet primitif du vaisseau paraît indiqué par un cordon de cellules épithélioïdes. Nous trouvons ici un détail qui va nous expliquer la perméabilité relative du poumon malade aux injections colorantes. La lumière de l'artériole se poursuit à droite du follicule, sous la forme d'une fissure à parois épithéliales et que la mauvaise direction de la coupe n'a pas permis de suivre bien loin, il est permis de supposer qu'elle se continuait au delà du follicule et assurait la continuité du vaisseau en grande partie oblitéré. J'ai enfin rencontré des images non moins significatives présentant le caractère suivant : Un vaisseau comprimé entre plusieurs follicules et réduit à son épithélium se divise en deux branches et présente au niveau de sa division une grande dilatation occupée par un follicule. Celui-ci adhère à la place que devrait occuper l'éperon formé par la séparation des deux branches.

Ces heureuses rencontres suffisent à démontrer que les

œufs s'arrêtent bien dans les artérioles[1] et y sollicitent une endovascularite dont les produits amènent la destruction précoce des parois du vaisseau. Cette dernière circonstance obscurcit le phénomène et il est assez difficile de faire la part des éléments du vaisseau dans l'édification nodulaire dont il est le siège. Cependant on peut soupçonner que l'endothélium contribue puissamment à former la zone épithélioïde dont les limites externes sont toujours dessinées de la manière la plus parfaite par un contour circulaire. La zone périphérique embryonnaire procède vraisemblablement de la gaine adventice considérablement dilatée et s'étend ensuite aux dépens des alvéoles voisins qui s'aplatissent et sont peu à peu annexés par le processus.

b. *Pseudo-follicules à type exogène.* — Cette variété, qui se retrouve exceptionnellement à coté des formations précédentes, prédomine dans certaines formes de strongylose auxquelles elle donne des caractères propres. Ici les granulations sont beaucoup plus fines et plus discrètes. Elles se confondent plus ou moins à leur périphérie et dessinent un réseau fréquemment interrompu, dont les travées sont rendues moniliformes par les follicules parasitaires. Cette fusion des formations nodulaires suffirait à établir la physionomie propre de cette variété anatomique de strongylose, et si on voulait voir dans la structure même des follicules qui lui correspondent une forme préliminaire de la variété précédente il suffirait de remarquer que, dans les autopsies que nous choisissons comme objets d'études, l'émigration des embryons était très avancée, car ils se retrouvaient aussi bien dans la trachée et les grosses bronches que dans les alvéoles pulmonaires. La forme des nodules telle que nous allons la faire connaître est donc bien une forme définitive, un type particulier.

Les follicules très étroitement agglomérés présentent la composition classique déjà indiquée, sauf les particularités suivantes : la cellule géante centrale acquiert rarement les

[1] Nous verrons plus tard que les œufs de nématoïdes qui se développent dans les alvéoles donnent simplement lieu à de la pneumonie purulente.

grandes dimensions que nous lui avons vues dans les follicules à type endogène. Elle se réduit souvent à de petits croissants très déliés imbriqués les uns sur les autres ou fondus en une ceinture continue.

La zone moyenne est formée de cellules épithélioïdes auxquelles s'associent en nombre variable des cellules embryonnaires. La zone périphérique, qui a les mêmes caractères histologiques que dans les nodules à type endogène, est moins bien délimitée en dehors, elle empiète irrégulièrement sur les parois alvéolaires ou pousse des bourgeons qui font saillie dans les alvéoles.

Quant aux faits qui prouvent que le processus s'est surtout déroulé en dehors des vaisseaux, ils sont très décisifs. A la place de la cellule géante centrale on trouve parfois l'épithélium vasculaire simplement tuméfié et embrassant un œuf non segmenté. D'autres fois on observe des pseudo-follicules dont la cellule centrale ovigère est creusée d'une cavité en continuité directe avec un vaisseau que l'on peut suivre sur une certaine étendue. Ces rapports des vaisseaux avec le centre du follicule sont d'ailleurs beaucoup plus fréquemment visibles dans cette variété de strongylose que dans la première forme que nous avons d'abord fait connaître. Le fait saillant qui frappe dans les nodules à type exogène, c'est la continuité de la cavité ovulaire avec la lumière d'un petit vaisseau. On peut assister ainsi aux modifications progressives de l'épithélium, qui devient d'abord turgescent, puis au voisinage de la couche ovulaire se multiplie et va former autour de l'œuf soit une couronne de cellules épithélioïdes, soit une cellule géante résultant de la fusion de ces dernières. La prolifération épithéliale est d'ailleurs restreinte à quelques cellules épithélioïdes qui ne se multiplient jamais assez de manière à constituer une zone importante. Lorsque la coupe est passée au dehors de la cavité ovigère et a surpris le vaisseau avant qu'il n'ait subi des modifications trop graves, on en voit la section au centre du pseudo-follicule et on constate que ses deux tuniques externes sont remplacées par une zone trouble centrale de coloration jaunâtre qui témoigne d'une dégénérescence particulière.

Nous retrouvons ici les précautions qui interviennent pour assurer la continuité de la circulation et j'en ai rencontré un exemple bien curieux.

Le vaisseau aboutit à une dilatation ampullaire où l'œuf est enveloppé d'une cellule géante en dehors de laquelle la lumière du vaisseau se continue par une fissure. L'artériole se reconstitue bientôt après pour aboutir à une deuxième cavité ovigère au delà de laquelle on ne peut plus le suivre. Ce genre d'artifices, qu'on ne peut que rarement surprendre, doit être général. On ne s'expliquerait pas autrement la persistance de la circulation.

En résumé, dans cette deuxième forme de strongylose, les œufs s'arrêtent dans les petites artérioles et y provoquent une dilatation anévrismale qui se complète par une couronne épithélioïde ou une cellule géante. Les tuniques externes dégénèrent et le tissu ambiant devient le siège d'une prolifération qui complète les follicules.

c. *De la sclérose des follicules à type exogène.* — La zone de prolifération des précédents follicules est, en outre, remarquable par la sclérose qui l'envahit progressivement et qui est d'autant plus marquée que les follicules sont plus anciens.

Sur les préparations faites près de la plèvre, les cellules épithélioïdes de la zone moyenne et de la zone périphérique sont séparées par une substance homogène qui se colore en rose par le picro-carminate d'ammoniaque. La substance fibreuse devient également abondante autour des artérioles, qui sont enveloppées dans un manchon fibreux très compact et très épais.

On doit voir dans ces faits une sorte de cicatrisation des follicules, qui peuvent séjourner indéfiniment dans le poumon sans dommage pour la santé de l'animal. Si on remarque, d'autre part, que dans certains cas il devient impossible de rencontrer des vers adultes à leur place de prédilection, malgré les recherches les plus obstinées, on pourra penser légitimement que la strongylose est une affection spontanément curable.

d. *Évolution des nodules à type endogène; phénomènes régressifs.* — L'embryon issu de l'œuf central des follicules manifeste sa vitalité en se redressant et en accomplissant des mouvements qui bouleversent la zone centrale et en dispersent les éléments. Aussi n'est-il pas rare de rencontrer des follicules dont le centre est creusé d'une cavité à contours déchiquetés. Parfois même, à certaines hauteurs du poumon, la plupart des follicules offrent cet aspect. La présence de l'embryon déroulé et partiellement engagé dans la zone moyenne et la zone périphérique explique suffisamment ces apparences, qui répondent au départ des embryons.

Cependant ce phénomène n'est pas toujours le signal de la rétrogression des follicules, dont la zone périphérique vasculaire peut être envahie par de nouvelles générations d'œufs et devenir le point de départ de nouvelles formations nodulaires. Le phénomène le plus curieux que j'aie rencontré touchant l'évolution des follicules présente les caractères d'une régression dont le mécanisme est difficile à saisir.

Sur certains follicules simples, on voit faire irruption dans la cavité centrale une substance homogène, qui se colore en rose par le picro-carminate d'ammoniaque. Cette substance s'étend peu à peu dans la zone moyenne, dont les éléments sont frappés de mort et subissent une destruction progressive. Ce processus est particulièrement remarquable dans les nodules composés où les follicules, à peu près dépourvus de zone périphérique, se confondent plus ou moins par leurs zones moyennes. La substance homogène de tout à l'heure apparaît d'abord sous la forme d'un noyau central étoilé, dont les branches s'enfoncent entre les follicules élémentaires. Elle devient de plus en plus envahissante et atteint la couche périphérique du nodule en détruisant dans sa marche tout ce qui se trouve devant elle. La figure 5 représente une des phases dernières de ce processus : le nodule a perdu à ce moment sa complexité primitive résultant de la présence des follicules composants; il a les caractères d'une formation unique évoluant comme pourrait le faire un follicule simple. On y découvre 3 zones : une zone centrale formée par la substance énigmatique déjà signalée, mais qui, se montrant

ici avec des dimensions plus grandes, révèle de nouveaux détails. Elle est quelquefois grossièrement réticulaire et contient dans ses mailles un grand nombre de leucocytes faiblement colorés. Rarement on y trouve des œufs arrêtés dans leur développement et plus ou moins altérés. La zone moyenne, réduite à une très mince assise épithélioïde, est entamée sur beaucoup de points par une dégénérescence qui amène la fusion de ses éléments en une substance jaunâtre d'apparence caséeuse. Cette zone moyenne est pénétrée par des cellules géantes qui viennent manifestement de la zone périphérique et dont quelques-unes portent des œufs de strongles.

Plus tard, les nodules se fusionnent de manière à former des cordons moniliformes où l'altération est encore plus avancée. La zone périphérique, presque entièrement fibreuse, embrasse immédiatement la masse homogène centrale. Il ne reste comme traces de la zone moyenne que des traînées radiales de granulations graisseuses qui pénètrent la masse centrale, et quelquefois des cellules géantes en raquette, très déliées, qui, chose remarquable, n'ont pas été atteintes par la destruction.

Dans ses allures générales, ce processus reproduit les caractères d'un phénomène de régression. Mais il ne s'agit assurément pas d'un fait comparable à la dégénérescence caséeuse. Les réactions de la substance homogène centrale excluent cette idée. J'incline à penser qu'elle représente une forme particulière de fibrine, et je suis amené à cette hypothèse par la constatation du fait suivant : à la place du noyau central de cette substance, j'ai trouvé une fois une grande quantité de sang. Cette hémorragie était évidemment accidentelle, mais elle laisse croire à la possibilité d'une exsudation procédant de la zone périphérique, qui est très vasculaire, et capable d'amener progressivement, et par compression, la dégénérescence des nodules.

Lésions secondaires accompagnant la strongylose granuleuse. — Comme la tuberculose, la strongylose entraîne avec elle des inflammations secondaires qui accompagnent les granulations, et un emphysème plus ou moins étendu.

a. *Emphysème.* — Il est inconstant et ne dépasse jamais la zone granuleuse, où il est très facile à constater à l'œil nu.

b. *Inflammations.* — Elles atteignent le tissu pulmonaire, les bronches et les vaisseaux.

La pneumonie est toujours de nature épithéliale; elle coïncide le plus souvent avec la migration des embryons et forme des nappes étendues sur lesquelles se détachent les granulations. On pourrait soutenir également qu'elle est un effet secondaire de la présence des granulations et constitue l'analogue des inflammations pré-tuberculeuses. Les bronches sont atteintes fréquemment à leur périphérie par une infiltration embryonnaire qui prend en certains points une énergie particulière. On se croirait en présence de ces péribronchites qui, dans la tuberculose, annoncent l'établissement du tubercule bronchique; mais l'altération n'atteint jamais l'épithélium, qui reste toujours en place.

Les lésions des vaisseaux sont particulièrement intéressantes. Elles sont consécutives aux thromboses déterminées par la présence des vers adultes; mais ce qui donne ici une physionomie spéciale aux endartérites qui font suite à la thrombose, c'est que les bourgeons qui font saillie à la face interne du vaisseau peuvent se constituer exclusivement à l'aide des cellules épithélioïdes. Bien que le fait ne soit pas constant, il est digne d'être signalé, car il porte l'empreinte commune à toutes ces proliférations paresseuses qui se caractérisent par la formation des cellules épithélioïdes.

De la strongylose non tuberculeuse.

Cette forme doit être extrêmement rare, car je n'ai pu l'observer qu'une fois sur un chien, mort après avoir présenté les troubles ordinaires de la respiration qui accompagnent la strongylose. A l'autopsie on trouva des vers adultes dans le cœur droit, mais le poumon était, au moins en apparence, exempt de toute granulation saisissable.

Sur les préparations faites après durcissement on en trouve exceptionnellement quelques-unes, réduites à de petits kystes

fibreux entourant un œuf. Mais elles sont assurément trop fines et trop rares pour avoir un retentissement quelconque sur le tissu pulmonaire. Cependant je rencontre partout les lésions d'une pneumonie catarrhale très accentuée que je suis disposé à attribuer aux altérations des gros vaisseaux dans lesquels s'est concentrée l'évolution des œufs. Ceux-ci se sont, en effet, arrêtés en grande majorité dans les caillots déterminés par les adultes, et ces thromboses, extrêmement multipliées, se présentent à tous les degrés d'évolution : depuis la simple coagulation jusqu'à l'oblitération définitive de l'artère par un cordon fibreux. A ce dernier terme, les parois de l'artère, réduites à une ceinture élastique, embrassent un bouchon fibreux obturateur qui est creusé d'un nombre considérable de cavités ovulaires. Chose remarquable, les œufs ou les embryons situés dans ces cavités sont séparés de la paroi fibreuse par une cellule géante qui apporte encore ici sa note particulière.

Cette forme de strongylose est particulièrement grave en ce qu'elle amène l'oblitération d'un grand nombre de grosses divisions de l'artère pulmonaire et suspend la circulation dans des territoires fort étendus du poumon. Faut-il attribuer à ces troubles circulatoires les modifications nutritives qui s'accusent par la pneumonie catarrhale, ou n'y a-t-il dans le développement de cette affection qu'une simple coïncidence? Il faudrait, pour répondre à cette question, un plus grand nombre de faits venant étendre l'observation unique que j'ai pu faire.

Résumé ; applications. — De tous les faits qui précèdent il en est quelques-uns qui peuvent être retenus au profit des théories actuelles sur la tuberculose. Faisons d'abord cette remarque que l'affection provoquée par le *Strongylus vasorum* (Baillet) peut bien être une granulie locale, mais elle n'est pas une phtisie, elle n'amène pas cette déchéance progressive de la nutrition qui accompagne la tuberculose. Les chiens s'accommodent merveilleusement de la présence des granulations parasitaires à la base des lobes pulmonaires. Quand ils succombent, leur mort est due à des troubles graves de la circu-

lation du poumon, à des thromboses multipliées atteignant des divisions importantes de l'artère pulmonaire.

L'analogie de la strongylose avec la tuberculose doit donc être recherchée surtout du côté de l'anatomie, et là nous nous trouvons en présence de faits véritablement saisissants. On peut laisser de côté la marche régressive des nodules composés se caractérisant par l'irruption progressive de la fibrine à l'intérieur de la formation nodulaire. Il n'y a là qu'une ressemblance éloignée avec la dégénérescence caséeuse.

Mais les granulations élémentaires, envisagées seulement au point de vue de leur structure et de leur développement, contiennent de précieux enseignements.

Les pseudo-follicules de la strongylose ont une composition semblable à celle des tubercules élémentaires.

Cette identité histologique doit impliquer une identité pathogénique.

Le pseudo-follicule est le produit d'une vascularite noduleuse; le follicule vrai est probablement le résultat d'une vascularite. Le pseudo-follicule est provoqué par un œuf de nématoïde, le follicule vrai doit être amené par une cause analogue. A la cellule géante ovifère correspond la cellule géante où les réactifs décèlent la présence des bacilles de Koch. Il y a là un parallélisme bien significatif et dont l'enseignement se dégage avec assez de netteté pour que je n'aie pas à insister autrement.

La strongylose apporte donc une démonstration indirecte à la doctrine actuelle qui soutient que la tuberculose élémentaire est le résultat d'une réaction inflammatoire se produisant devant un corps étranger.

B. — *De la pneumonie aspergillaire du lapin, et à ce propos des pneumonies tuberculeuses indépendantes.*

Les faits précédents concourent à établir ce grand résultat, que le follicule est un foyer de vascularite procédant d'une irritation étroitement localisée à l'intérieur des petits vaisseaux. Mais on conçoit aussi qu'au lieu de se concentrer exclusivement en des points distincts de l'appareil circulatoire, le parasite

microbien puisse se répandre au dehors des vaisseaux, se diffuser dans les tissus voisins et y déterminer la formation de nappes inflammatoires dépourvues de la forme nodulaire et n'ayant de commun avec le tubercule que l'agent spécifique, la marche paresseuse du processus et la tendance aux dégénérescences caséeuses.

Ici se pose la question délicate de savoir s'il peut se produire chez les tuberculeux des inflammations indépendantes du tubercule et formées directement sous l'influence des parasites disséminés. On trouvera réunis, dans la thèse de M. Hanot, tous les points qui plaident pour l'affirmative[1].

L'étude des pneumonies parasitaires peut, d'autre part, introduire dans cette question des documents précieux. C'est ainsi que les altérations provoquées dans le poumon du lapin par les spores de l'*Aspergillus glaucus*, comparées à celles de la tuberculose, peuvent apporter une certaine lumière sur ce point obscur.

La tuberculose pulmonaire du lapin, que j'ai eu si fréquemment l'occasion d'étudier sur les animaux d'expérience de mon collègue et ami le professeur Toussaint, passe invariablement par deux périodes. La première se manifeste par une tuberculisation étendue; la seconde, par des foyers de pneumonie caséeuse.

Ces deux groupes de lésions ont d'ailleurs une physionomie particulière. Les tubercules, qui procèdent très manifestement des petites bronches et des vaisseaux, sont autant de foyers de pneumonie. C'est dans sa forme la plus pure l'alvéolite de M. Grancher avec réplétion des alvéoles par des cellules épithélioïdes.

L'espèce me paraît d'ailleurs avoir sur la structure de la zone de prolifération une influence très marquée. C'est ainsi que la granulation typique à zone embryonnaire, qui est à peu près constante chez le porc, devient une exception rare chez le lapin.

Quoi qu'il en soit de ces faits, la pneumonie tuberculeuse

[1] *Des rapports de l'inflammation de la tuberculose*, 1883; par le Dr V. Hanot (P. Asselin).

du lapin affecte les caractères suivants : A l'œil nu, la surface du poumon et sa profondeur sont occupées par des îlots irréguliers dont le fond gris transparent présente des tâches caséeuses plus ou moins multipliées.

Au microscope, on y surprend avec évidence les lésions d'une pneumonie interstitielle caséeuse qui ressemble par bien des côtés à celle que M. Thaon a décrite chez l'homme[1]. Il y a ici cette particularité que la trame interstitielle nouvellement formée est faite de cellules épithélioïdes. Sur ce fond uniforme se détachent quelques alvéoles à épithélium cubique et remplis de cellules catarrhales. En certains points, l'épithélium cubique circonscrit de grands espaces anfractueux où les cellules sont étroitement pressées. Enfin, dans beaucoup d'alvéoles encore reconnaissables aux débris de leur ceinture épithéliale, on trouve des masses caséeuses qui ne sont pas encore fusionnées et laissent subsister dans leur groupement le dessin alvéolaire.

La tuberculose est donc ici caractérisée par des nappes de pneumonie interstitielle épithélioïde dans lesquelles la dégénérescence atteint d'emblée les produits intra-alvéolaires. Quelques efforts que j'aie faits pour découvrir, à côté de ces foyers inflammatoires, les tubercules pneumoniques de M. Grancher, je n'ai jamais pu y parvenir. La pneumonie caséeuse est donc ici parfaitement irréductible et constitue à elle seule l'unique produit de la diathèse tuberculeuse. On peut soutenir assurément que les foyers de pneumonie spécifique procèdent de tubercules anciens qui ont été submergés dans les produits de l'invasion nouvelle. Il est d'autre part impossible de montrer cette dérivation et, dans l'hypothèse où elle deviendrait évidente, il serait toujours indiscutable qu'on voit se substituer aux tubercules des îlots de pneumonie interstitielle dans lesquels la caséification atteint d'emblée les éléments intra-alvéolaires.

Quels que soient les rapports de filiation des tubercules de la première période et des pneumonies ultérieures, il est cons-

[1] Recherches sur l'*anatomie pathologique* de la tuberculose, 1873; par le Dr Thaon (Librairie Duval).

tant que ce sont là deux processus différents dont la succession s'expliquerait très bien par l'hypothèse d'une diffusion croissante des microbes. Ces pneumonies sont d'ailleurs spécifiques, comme l'a démontré l'inoculation, et même au point de vue anatomique elles ont des caractères parfaitement tranchés qui les séparent des pneumonies prétuberculeuses. Le contraste est frappant entre les taches de pneumonie interstitielle caséeuse et la pneumonie catarrhale qui occupe les parties intercalaires. En somme, l'étude de la tuberculose du lapin laisse dans l'esprit cette conviction que les microbes dans leur invasion progressive, parcourent deux étapes bien distinctes. Dans la première, ils sont encore concentrés dans les vaisseaux et manifestent leur présence par la production des tubercules. Dans la seconde, ils font irruption au dehors et se répandent dans le tissu pulmonaire où ils accusent leur présence par le développement de nappes pneumoniques que leur physionomie et la caséification qui les atteint çà et là désignent comme les produits directs de la diathèse. L'étude de la distribution des bacilles pourra seule apporter la démonstration définitive de cette hypothèse contre laquelle on peut toujours faire l'objection que les pneumonies tuberculeuses procèdent directement des tubercules.

En attendant que cette démonstration soit faite, je veux mettre à l'appui de la théorie que je viens de soutenir les effets anatomiques de l'intoxication des lapins par l'*Aspergillus glaucus*.

On se rappelle l'émoi causé par les résultats des recherches de Grawitz qui établissaient de nouveau l'instabilité physiologique des êtres inférieurs et montraient que sous l'influence des milieux de culture, des champignons inoffensifs par eux-mêmes pouvaient acquérir dans des conditions nouvelles un surcroît d'activité qui les rendrait virulents. On sait aussi la grave méprise qui avait amené ces résultats merveilleux, et comment M. Grawitz avait attribué à l'*Aspergillus niger* les effets de l'*Aspergillus glaucus* qui s'était peu à peu substitué à la première de ces mucédinées. En sorte que jusqu'ici la malléabilité des êtres inférieurs n'a pu se manifester que par la réduction de leur virulence.

Mais, ce n'est pas ici le lieu de s'arrêter sur ces graves questions de biologie générale et de pathogénie. La notion qui est résulté des expériences de Grawitz, reprises avec le plus grand succès par M. Kaufmann, c'est que les spores de l'*Aspergillus glaucus*, mises en suspension dans un liquide neutre et injectées dans la jugulaire du lapin, amènent dans les divers organes où elles s'arrêtent pour germer, des désordres si étendus que les animaux succombent en quelques jours.

Les lésions du poumon sont particulièrement intéressantes en ce qu'elles ont avec les pneumonies tuberculeuses du lapin certaines ressemblances que va montrer la description suivante :

L'observation microscopique révèle dans les foyers inflammatoires les détails suivants : et d'abord les lésions sont des îlots de pneumonies. En quelques points, cette pneumonie est nettement interstitielle et formée de cellules épithélioïdes. Sur cette trame fondamentale, on aperçoit de nombreux alvéoles à épithélium cubique, et dans lesquels on trouve aussi de grosses cellules épithélioïdes polyédriques, mais moins serrées que dans la trame interstitielle. Détail très important, on trouve des groupes d'alvéoles remplis par des masses jaunâtres, granuleuses, sans organisation, et affectant tous les autres caractères de la substance caséeuse. Il s'agit évidemment ici d'un processus analogue à celui qui caractérise la tuberculose du lapin, c'est-à-dire d'une évolution inflammatoire, lente, provoquée par un agent dont l'action irritante, continue et modérée, amène la formation des cellules épithélioïdes et la dégénération caséeuse des produits intra-alvéolaires. Le critérium de ces sortes de processus se retrouve encore dans les cellules géantes qui atteignent dans cette forme de pneumonie des dimensions colossales. Elles se trouvent particulièrement à la limite des foyers inflammatoires, en des points où les parois alvéolaires épaissies et revêtues d'un épithélium turgescent n'ont pas encore été englobées dans la pneumonie interstitielle. Les Riesenzellen occupent nettement la cavité des alvéoles, et souvent elles sont entourées de cellules épithélioïdes qui complètent le follicule. A propos de ces cellules géantes intra-alvéolaires, je rappellerai que dans une note à

la Société de biologie[1], que M. Cornil a bien voulu présenter en mon nom, j'avais déjà assigné une pareille origine à quelques cellules géantes de la tuberculose des solipèdes et de la zone de pneumonie interstitielle qui entoure les nodules de la morve chronique. La figure 7, planche XX, dessinée d'après une préparation de la phtisie du cheval, montre un de ces éléments occupant la cavité d'un alvéole à épithélium cubique et entouré d'une couronne de cellules épithélioïdes. Je retrouve en abondance des images de ce genre dans les préparations de pneumonie aspergillaire, et comme j'en ai rencontré aussi un certain nombre dans la pneumonie catarrhale qui se développe dans la strongylose à l'occasion de la migration des embryons, il semble bien que la formation intra-alvéolaire des cellules géantes soit un phénomène très fréquent, méritant sa place dans l'histoire des Riesenzellen. Cette digression faite, je reviens à l'étude de la pneumonie aspergillaire. Les lésions que j'ai déjà indiquées ne sont pas isolées. En bien des points, l'inflammation affecte la forme d'une pneumonie épithéliale, avec cette circonstance que les cellules issues de la prolifération sont très nombreuses, polyédriques par pression réciproque et colorées en jaune orangé par le picro-carminate d'ammoniaque. La prolifération est assez abondante pour étouffer les parois alvéolaires qui s'amincissent, s'interrompent et ne laissent que des vestiges sous la forme de cordons épithéliaux terminés en pointe aiguë, ou renflés comme un bourgeon.

Entre ces nappes de pneumonie compacte, interstitielle ou alvéolaire, on retrouve les lésions de la pneumonie catarrhale franche, dont les produits passent dans les bronches. Ici, cette inflammation a la même valeur que dans la tuberculose; elle constitue une lésion secondaire, développée au contact et sous l'influence de la pneumonie spécifique.

La spécificité s'accuse d'ailleurs par la présence des agents irritants qui occupent soit l'intérieur des alvéoles, soit l'épaisseur des cellules géantes. Dans tous les cas, ils affectent la forme de rosaces ou d'étoiles, dont les branches très courtes,

[1] Contribution à l'étude des cellules géantes, par M. Laulanié. — Compte rendu de la Société de biologie, 1882, n° 10.

jaunes, réfringentes, sont renflées à l'extrémité libre et effilées à l'extrémité adhérente. Lorsque ces groupes filamenteux sont incorporés dans une cellule géante, ils réalisent un ensemble en tout comparable à ceux qu'on trouve dans l'*actinomycose* à forme tuberculeuse.

On peut résumer ainsi les effets de la pénétration dans les vaisseaux du poumon, des spores de l'*Aspergillus glaucus*.

Les spores sortent des vaisseaux (cette évasion entraîne quelquefois des hémorragies assez étendues) et tombent dans les alvéoles pour y germer. Là, elles provoquent une inflammation compacte qui procède soit de l'épithélium, soit des parois de l'alvéole, et se manifeste par une accumulation abondante de cellules épithélioïdes. La caséification intervient ensuite et frappe les produits intra-alvéolaires. Ces pneumonies spécifiques provoquent autour d'elles l'apparition de la pneumonie catarrhale franche.

On ne saurait méconnaître l'analogie de ces faits avec ceux qui se rattachent aux pneumonies spécifiques de la deuxième période de la phtisie chez le lapin; et si les ressemblances anatomiques autorisent des rapprochements étiologiques, on a le droit de penser que les pneumonies interstitielles caséeuses du lapin sont dues à la dispersion des bacilles dans les alvéoles, de la même façon que les pneumonies aspergillaires sont dues à la pénétration des spores de l'aspergillus dans ces mêmes alvéoles. La possibilité du développement direct des pneumonies indépendantes, sous l'action immédiate de l'agent virulent de la tuberculose, devient ainsi plus facilement acceptable.

Comme on le voit, la forme des lésions spécifiques dépend en grande partie de l'habitat choisi par les êtres vivants qui apportent au contact des tissus leur action irritante. Cette influence vient se manifester d'ailleurs dans un groupe de faits que je vais examiner en terminant, et dans lesquels on voit les œufs de nématoïdes siégeant dans les alvéoles pulmonaires y provoquer une explosion bruyante de pneumonie purulente, sans analogie avec les productions tuberculeuses. Je citerai en particulier la pneumonie vermineuse du chat et la pneumonie vermineuse du mouton, qui ont été présentées autre-

fois avec l'étiquette phtisie vermineuse. Nous allons voir que les faits histologiques infirment un pareil rapprochement.

C. — *De la pneumonie vermineuse du chat.*

La prétendue phtisie vermineuse du chat est connue depuis longtemps et attribuée par Leuckart à un ver qu'il désigne sous le nom d'*Ollulanus tricuspis*. Il règne encore sur l'habitat et le caractère de ce nématoïde bien des incertitudes qu'il appartient aux helminthologistes de dissiper. Je ne me préoccuperai pour mon compte que des faits anatomiques que j'ai étudiés sur des fragments de poumon que je dois à l'obligeance de mon ami et collègue M. Railliet (d'Alfort). Sur des préparations faites après durcissement et colorées au picrocarminate d'ammoniaque, on surprend, sans beaucoup chercher, les œufs ou les embryons dans les alvéoles pulmonaires. Les œufs sont accumulés par centaines sur de grandes étendues et forment des amas tellement compactes que le réseau formé par les parois alvéolaires est entamé sur plusieurs points et réduit à quelques travées amincies. Cette disposition est telle que, sans déplacer la préparation, on peut étudier toutes les phases de la segmentation et du développement, qui se déroulent ici avec une clarté saisissante et pourraient servir de type aux embryologistes. Chose singulière, les œufs ne déterminent pas dans les points où ils sont accumulés d'autre lésion que cette atrophie par compression des parois alvéolaires que j'ai déjà indiquée. Par contre les embryons qui en proviennent déterminent dans leur migration une diapédèse très abondante des leucocytes qui remplissent les alvéoles et produisent des foyers de pneumonie purulente miliaire qui n'ont aucune espèce de ressemblance avec les tubercules. C'est dans ces foyers purulents que M. Colin trouva jadis les caractères de la tuberculose, ce qui l'autorisa à prétendre plus tard devant l'Académie de médecine qu'en décrivant les faits histologiques de la strongylose du chien, je l'avais dépouillé de son ex-phtisie vermineuse du chat.

Tout cela prouve qu'il faut bien discerner dans les productions parasitaires du poumon et ne pas confondre sous la

même dénomination les formations les plus différentes et dont quelques-unes n'ont avec la tuberculose que des analogies très éloignées que l'histologie réduit à leur vraie valeur.

D. — *De la pneumonie vermineuse du mouton.*

Je rapprocherai de l'affection précédente la pneumonie due à la présence dans les bronches du mouton du *Pseudalius ovis pulmonalis* (Koch) dont M. Railliet vient de reprendre l'histoire zoologique. Les œufs de cette espèce de nématoïde sont également situés dans les alvéoles où ils parcourent toutes les phases de leur développement et déterminent des formations inflammatoires un peu moins simples que dans la pneumonie vermineuse du chat. On trouve bien çà et là des foyers de pneumonie purulente miliaire rappelant comme dans le cas précédent les grappes des nodules de la morve aiguë, mais le plus souvent, dans les points où s'accumulent les œufs, les parois alvéolaires s'infiltrent de cellules embryonnaires très multipliées et peuvent acquérir une très grande épaisseur. L'infiltration se propage à quelque distance du foyer pour s'éteindre bientôt. L'œuf ne suffit pas toujours à remplir l'alvéole. La cavité qui le renferme se complète alors par l'adjonction de cellules épithélioïdes qui remplissent l'espace laissé libre. Mais ce phénomène est très rare. La part de l'épithélium est donc fort restreinte et tout se passe dans les parois des alvéoles qui subissent une infiltration abondante d'éléments embryonnaires et acquièrent une grande épaisseur. L'ensemble figure un réseau aux larges travées dont les mailles renferment chacune un œuf à un degré variable de son développement. Les embryons devenus libres ont une action plus irritante qui amène la diapédèse des leucocytes et la production des foyers purulents qui ont déjà été mentionnés plus haut.

On voit donc que les œufs des nématoïdes agissent très différemment sur les divers tissus. Ceux du strongle, qui vivent et se développent dans les artérioles, y provoquent la formation d'un groupe cellulaire (cellule géante et cellules épithélioïdes) qui a la plus grande ressemblance avec le follicule tuberculeux. Les œufs de l'*Ollulanus tricuspis* (Leuckart)

et du *Pseudalius ovis bronchialis* (Koch) qui se développent dans les alvéoles y provoquent une inflammation banale, quoique circonscrite, qu'on a eu le tort de rapprocher des tubercules. Comme on ne peut raisonnablement penser que les œufs des nématoïdes soient sensiblement différents par leurs propriétés irritantes, il faut bien attribuer les variations de l'effet qu'ils déterminent à l'irratibilité propre des tissus qui réagissent devant eux. A cet égard, les artérioles et les alvéoles constituent deux réactifs nettement distincts.

D'autre part, nous voyons les spores de l'*Aspergillus glaucus* pénétrer aussi dans les alvéoles; y déterminer le développement d'une pneumonie mixte atteignant à la fois l'épithélium et les parois alvéolaires et aboutissant à la formation très multipliée de cellules géantes et de cellules épithélioïdes. Ces caractères joints à la caséification qui détruit les produits nouvellement formés permet de rapprocher la pneumonie aspergillaire de la pneumonie tuberculeuse du lapin. Il faut donc compter aussi avec l'énergie propre de l'agent provocateur pour expliquer la forme des produits inflammatoires et l'on peut dire que celle-ci dépend des deux facteurs : l'irritabilité propre du tissu et la nature de l'agent irritant, son énergie spécifique.

Conclusions.

1° Les parasites du poumon déterminent dans cet organe des altérations inflammatoires dont la forme dépend de deux facteurs : 1° l'énergie de l'irritant; 2° l'irritabilité du tissu provoqué ;

2° Les œufs du *Strongylus vasorum* (Baillet) qui se développent dans les artérioles amènent le développement de vascularites noduleuses à type endogène ou à type exogène qui reproduisent les caractères histologiques du tubercule élémentaire[1].

3° Les œufs de l'*Ollulanus tricuspis* (Leuckart) et du *Pseu-*

[1] J'ai tiré de cette identité des conclusions exposées dans le cours de ce travail et qui viennent à l'appui de la théorie microbienne vasculaire et inflammatoire de la tuberculose.



dalius ovis bronchialis (Koch) qui se développent dans les alvéoles pulmonaires y provoquent une diapédèse abondante de leucocytes ou une infiltration embryonnaire des parois alvéolaires.

Ces différences mettent en évidence l'influence de l'irritabilité propre du tissu.

L'action de l'autre facteur, l'énergie de l'irritant est démontrée par les effets de l'*Aspergillus glaucus*.

4° Des parasites plus subtils comme l'*Aspergillus glaucus*, dont les spores abandonnent les vaisseaux pour envahir les alvéoles déterminent des foyers circonscrits d'inflammation interstitielle ou alvéolaire à base épithélioïde et qui tendent à la dégénérescence caséeuse.

5° L'analogie des pneumonies aspergillaires avec les pneumonies tuberculeuses du lapin justifie la présomption que ces dernières sont placées sous la dépendance immédiate de la diathèse et répondent à la diffusion des bacilles hors des vaisseaux.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE 20.

Fig. 1.

Pseudo-follicule de strongylose surpris par la coupe en dehors de la cavité ovigère. (Obj. 3, Verick, chambre claire d'Oberhauser.)

Fig. 2.

Pseudo-follicule montrant la cellule géante ovigère.

o, œuf segmenté du *Strongilus vasorum*. (Obj. 3, Verick, chambre claire d'Oberhauser.)

Fig. 3.

Cellule géante centrale d'un pseudo-follicule creusée de deux cavités ovigères. (Obj. 6, chambre claire d'Oberhauser.)

Fig. 4.

Pseudo-follicule dont la zone centrale est formée de 4 cellules géantes réunies pour embrasser l'œuf. L'œuf est tombé et laisse voir les restes de la cavité qui le renfermait. (Obj. 3, Verick, chambre claire d'Oberhauser.)

Fig. 5.

Tubercule composé en voie de dégénérescence. (Obj. 2, Verick, chambre claire d'Oberhauser.)

a, zone périphérique embryonnaire.

a', zone moyenne formée de cellules épithélioïdes et entamée par la dégénérescence.

b, *b*, cellules géantes procédant de la zone périphérique.

b, cellule géante provenant de la même source et portant un fragment d'œuf très altéré.

c, noyau central fibrineux (?).

d, débris d'un œuf altéré.

e, *e*, cavités contenant des cellules incolores (leucocytes) ou des débris de cellules géantes.

Fig. 6.

Pseudo-follicule en voie de formation sur le trajet et à l'intérieur d'une artériole *a* dont la direction reste visible en *b*. (Obj. 3, chambre claire d'Oberhauser.)

c, fissure avec revêtement épithélial assurant la continuité de la circulation.

d, cavité ovulaire.

Fig. 7.

Cellule géante intra-alvéolaire entourée d'une couronne de cellules épithélioïde. (Obj. 6, chambre claire d'Oberhauser.) L'épithélium alvéolaire cubique est resté réfractaire à la coloration. (Tuberculose du cheval.)

Fig. 8.

Cellule géante cylindrique. A son extrémité un fragment d'œuf dont l'empreinte est en partie visible. (Obj. 8 de Verick.)

Fig. 9.

Cellule géante cylindrique offrant l'ébauche d'une ramification. (Obj. 8 de Verick.)

VII

DU COURANT CONSTANT ET DU COURANT INDUIT DANS LE DIAGNOSTIC DES PARALYSIES,

par M. le D[r] **Scolozouboff** de Kasan, professeur de l'Université.

Ce titre est celui d'un travail inédit que l'analyse suivante résume aussi exactement que possible. Les critiques qu'elle contient sont, sous une forme moins sévère, les mêmes qui se trouvent dans le travail original. Je ne me propose pas, dès à présent, d'en faire un examen raisonné, mais elles m'ont paru pouvoir provoquer une controverse utile en présence de l'importance extrême que l'on attribue encore aujourd'hui en clinique aux courants continus.

B.

M. Scolozouboff rappelle que, il y a quelques années, les médecins se bornaient à déterminer les phénomènes produits par l'excitation faradique dans les muscles paralysés, en suivant les préceptes électro-diagnostiques établis par Duchenne. (*Electrisation localisée,* Paris, 1855). Mais, depuis l'introduction dans la pratique de l'usage du courant constant par Remak, les médecins allemands ont établi le diagnostic des paralysies au moyen du courant galvanique et du courant faradique. Dans ces dernières années, ils ont même relégué au second plan le courant faradique, pour donner la préférence au courant continu, indiquant des procédés extrêmement complexes et dont le rôle est exagéré.

Les succès obtenus par les médecins français, dans l'étude clinique des paralysies et des athrophies (Amyothrophie spinale) ont eu pour point de départ les travaux et les découvertes de Duchenne, qui par une longue suite d'expériences, et de nombreuses observations, avait reconnu combien la contractilité électro-musculaire et la sensibilité sont variables, dans les paralysies. Dans la paralysie du cerveau, par exemple, il avait trouvé que la contractilité faradique est toujours normale ; dans quelques paralysies spinales et périphériques, elle était affaiblie ou même abolie ; dans les paralysies hystériques et quelques autres d'origine rhumatismale, la contractilité restait nor-

male, tandis que la sensibilité électro-musculaire se trouvait diminuée ou avait disparu. (L. C. page 528-530.)

Duchenne précisa que, dans les cas graves de paralysie périphérique et spinale, caractérisés par l'atrophie musculaire rapide, au bout d'une semaine, ou bien le 4e, le 5e, le 6e jour, on trouve une grande diminution de l'excitabilité faradique, et que, pendant la seconde semaine ou à sa fin cette excitabilité est nulle. Il observa aussi que cette absence de contractilité pouvait durer des semaines, des mois, et même persister après la guérison et le rétablissement des mouvements volontaires.

Il constata ces anomalies, d'abord dans la paralysie du nerf facial, puis dans quelques paralysies spinales des enfants et des adultes, dans la paralysie saturnine, et dans les paralysies qui se produisent à la suite de quelques maladies aiguës, etc.

Le degré de diminution ou l'abolition de la contractilité électrique, permirent à Duchenne de déterminer la gravité de l'affection des muscles et des nerfs atteints et d'en établir le pronostic. Cet auteur attira aussi l'attention sur ce fait que, dans les paralysies rhumatismales graves de la face, avec abolition de la contractilité faradique, 'on peut facilement provoquer un spasme musculaire et la contracture partielle, sous l'influence d'une excitation artificielle mécanique. Enfin, il montra que les anomalies de la réaction faradique s'accompagnent de troubles dans la nutrition des nerfs et des muscles.

Ces conclusions de Duchenne, ont été confirmées par les observateurs venus après lui, et sont devenues la base du diagnostic et du pronostic des paralysies. Grâce à ces principes et appuyé sur d'autres faits cliniques, on peut, avec l'investigation *faradique*, distinguer les paralysies cérébrales des paralysies périphériques et diagnostiquer sûrement certaines paralysies rhumatismales, traumatiques, hystériques, saturnines, arsenicales et spinales.

M. Scolozouboff arrive au courant galvanique.

Les premières observations sur l'excitabilité galvanique, dans les paralysies, remontent à la fin du siècle dernier. Halle observa que, dans les paralysies rhumatismales du nerf facial, les muscles paralysés ne se contractent pas sous l'influence de l'étincelle électrique (électricité statique), mais réagissent facilement sous l'influence du courant constant de la pile de Volta.

Des observations semblables furent faites par Beierlacher en 1859, Schultz, Brenner, Meyer et d'autres médecins allemands, qui, dans la paralysie rhumatismale du nerf facial, notèrent l'absence des contractions des muscles paralysés, sous l'influence du courant induit, et leur contraction, dans quelques cas, sous l'influence du courant galvanique. En outre, ils remarquèrent qu'*à la fermeture du pôle positif, il y avait des contractions plus fortes qu'à la fermeture du pôle négatif.*

Telle est l'observation à laquelle les médecins allemands attachent une si grande importance.

Plus tard, une augmentation de l'excitabilité galvanique et une déviation de la contraction normale furent observées par MM. Erb et Weiss, dans des paralysies traumatiques provoquées chez des animaux, notamment sur le sciatique et le petit tibial des lapins.

Quelle est la valeur scientifique de ces phénomènes dus au courant constant et l'utilité des déductions sur lesquelles les médecins allemands ont fondé leurs systèmes électro-diagnostiques ?

Il est à remarquer que les expériences de MM. Erb, Ziemssen et Weiss se contredisent sur beaucoup de points; cependant, M. Erb en tire des déductions qui, par conséquent, sont en partie prématurées. C'est ainsi que dans sa *Leçon sur l'application de l'électricité au traitement des maladies internes*, en 1872, il affirme que toutes les paralysies, dans lesquelles on rencontre des déviations anormales des courants faradique et galvanique, *doivent être périphériques*. Mais comme il ne peut donner le nom de *paralysie périphérique* à la *paralysie spinale* de l'enfance, dans laquelle Duchenne a constaté une déviation de la contraction faradique, et d'autres observateurs, plus tard, une déviation de la réaction galvanique, M. W. Erb affirme que l'origine spinale de cette paralysie infantile est douteuse.

Cependant, M. Erb n'ignore pas les investigations cliniques déjà anciennes de Duchenne, et les constatations d'altérations anatomiques dans les cornes antérieures de la substance grise de la moelle, faites par MM. Vulpian et Prévost. (*Comptes rendus de la société de Biologie*, 1866, p. 215.)

M. W. Erb et les autres médecins allemands, après leurs expériences, voulurent considérer les anomalies des réactions électriques comme une suite nécessaire des altérations anatomiques qui se produisent dans les nerfs et dans les muscles paralysés, altérations qui consistent, comme l'ont montré Mantegazza, M. Vulpian, et d'autres observateurs, dans un amoindrissement extrême du tissu musculaire, avec multiplication des noyaux du sarcolemme et dans une dégénérescence des muscles et des nerfs.

Des expériences de M. Erb, on peut seulement conclure que des anomalies de l'excitabilité se rencontrent chez le lapin, en même temps que des dégénérescences des muscles et des nerfs. Mais, on ne peut affirmer, sans réserve, que toutes ces anomalies des réactions électriques sont le résultat des altérations anatomiques. Et puis, peut-on conclure que les résultats obtenus dans des expériences physiologiques, sur des animaux relativement sains, sont comparables aux lésions des diverses paralysies observées chez l'homme ?

M. W. Erb va encore plus loin dans ses hypothèses, toujours en se fondant sur les anomalies des réactions électriques qu'il a observées chez le lapin. Non seulement il conclut définitivement relativement à

l'état de nutrition des muscles et des nerfs paralysés, et aux caractères des altérations histologiques dans les diverses phases de la paralysie chez l'homme; mais il conclut encore de même sur la manière dont les appareils moteur et trophique se distribuent dans le système nerveux central de l'homme, etc. [1].

Il est bien certain, dit M. Scolozouboff, que ces conclusions de M. le professeur Erb ne doivent pas figurer, à titre de notion définitivement acquise à la science, dans un traité des maladies nerveuses.

En donnant trop d'importance diagnostique aux réactions du courant constant, depuis l'observation de Beierlacher, les médecins allemands ont changé les moyens d'investigation électrique des paralysies. Ils ne se bornent plus à constater les réactions de la contractilité faradique des muscles paralysés, ils y ajoutent obligatoirement l'investigation de l'excitabilité nervo-musculaire par le courant constant.

Voici comment ils procèdent :

En déterminant, à l'aide du courant induit, la contractilité électro-musculaire, ils notent aussi la contractilité nervo-musculaire par le courant constant, c'est-à-dire qu'ils constatent le degré d'excitabilité galvanique des muscles, des nerfs et des plexus, en commençant par les points périphériques et en suivant le nerf jusqu'au centre nerveux!... car ils comprennent la moelle épinière elle-même dans le domaine de l'exploration électro-diagnostique!...

C'est ainsi qu'ils sont arrivés à établir et à distinguer des courants *spino-racineux*, *spino-plexueux*, *spino-nerveux*, *nervo-plexueux*, *nerveux fermé*, *nerveux-musculaire*, *musculo-plexueux*; ces distinctions, dépendant exclusivement de la région où le clinicien *cherche* à localiser le courant. (Consulter Benedict. *Électrothérapie*, Vienne, 1868, p. 39.)

Chacun de ces courants est ensuite examiné dans sa direction ascendante et descendante, par le courant stabile et le courant labile à l'ouverture et à la fermeture.

Cet examen clinique, *rigoureux et systématique*, des systèmes nerveux et musculaire, est d'une extrême importance, suivant Remak, Benedict et Rosenthal, pour le diagnostic des diverses formes de paralysies, car seul, il peut permettre de juger avec *précision* l'état d'excitabilité de chaque région, de chaque partie du système nerveux.

M. Scolozouboff a pu constater que la précision et l'exactitude visées par les auteurs allemands ne sont pas atteintes au moyen de cette méthode d'investigation de l'excitabilité nervo-musculaire. D'ailleurs, les médecins qui connaissent les propriétés physiologiques du courant constant ne peuvent admettre la possibilité d'obtenir des résultats nets, à l'aide de ces procédés extrêmement complexes.

Peut-on, en effet, donner les conditions d'excitabilité de telle ou

[1] Voir : KRANKHEITEN DES RÜCKENMARKS, von prof. W. Erb. 2e édition. Leipzig, 1878. (Handbuch der speciellen pathologie und therapie, herausgegeben von H. V. Ziemssen. XI band, 2e Hälfte).

telle fraction du système nerveux, quand on est impuissant à localiser avec quelque certitude le courant constant sur les mêmes parties du système nerveux ?

Quand on sait avec quelle irrégularité le courant constant se distribue dans sa route à travers des tissus conducteurs, de formes si irrégulières et si variés dans leurs résistances, on ne pourra certainement pas croire qu'il soit possible de déterminer pour chaque cas clinique, la voie suivie par le courant constant dans l'organisme humain vivant. Par exemple, on applique un réophore sur une apophyse épineuse dorsale, et l'autre près de la clavicule. Peut-on être certain que le courant ira sans diverger dans la moelle épinière jusqu'au plexus brachial ? Peut-on soutenir sérieusement que les électrodes occupant cette même place, le courant continu passe directement par la racine spinale correspondant à la vertèbre en question.

Un courant passe par des parties profondes du système nerveux, comme les racines ; doit-on compter sur des réactions nettes et précises de ces racines et de la moelle épinière, avec le courant si faible employé dans la pratique ?

Donc, le fait avancé par des médecins allemands qu'au moyen d'une application des électrodes du courant constant sur la peau, on peut déterminer avec *exactitude* le degré d'excitabilité des différents nerfs, depuis leur périphérie jusque dans la profondeur des centres nerveux, ce fait, dit M. Scolozouboff, ne peut être accepté.

En définissant avec *exactitude* le degré de l'excitabilité des différentes parties du système nerveux, dans les *cas pathologiques*, les électrothérapeutes allemands négligent ce point, que le mécanisme interne de l'excitation nerveuse est resté jusqu'à présent obscur et que les physiologistes eux-mêmes n'ont pas une idée précise de l'origine et des conditions de l'excitabilité nerveuse *normale*.

Les physiologistes, en effet, reconnaissent actuellement que, même dans des conditions normales, les nerfs sont impressionnables à des degrés divers par les courants électriques; que les différents points d'un même nerf ont une excitabilité différente ; et que l'excitabilité sur le même point d'un nerf présente aussi dans ses manifestations une intensité variable.

La méthode physiologique elle-même, pour l'investigation de l'excitabilité nerveuse, ne satisfait pas les physiologiste, la contraction musculaire étant l'unique réaction par laquelle on puisse apprécier le degré d'excitabilité du nerf. Il est bien reconnu que l'intensité de la contraction musculaire ne peut servir de mesure exacte de l'excitabilité nerveuse, puisque l'intensité des contractions dépend de conditions diverses et qu'elle n'augmente pas en raison directe de la force du courant. En outre, l'intensité des contractions musculaires est subordonnée à la transmission nerveuse et aux conditions de cette transmission, lesquelles sont variables non seulement pour les différents

sujets, mais encore chez le même sujet, suivant que l'on opère sur l'un ou l'autre côté du corps. Enfin, les résultats de l'investigation galvanique se trouvent sous la dépendance non seulement des conditions physiologiques, mais aussi des conditions physiques, variables également, telles que l'état des éléments de la pile et leur résistance.

On voit combien il est difficile, sinon impossible, de tracer les règles précises des variations inconstantes des réactions du courant galvanique, et combien il est plus difficile encore de leur donner une interrétation rationnelle.

Le courant constant, excellent agent thérapeutique, ne peut guère servir dans l'investigation diagnostique, à cause de sa faible tension. Il ne peut jamais donner des réactions nettes, précises, caractéristiques, comme on en obtient avec le courant faradique. Pendant l'exploration par le courant induit, on peut, avec exactitude, régulariser la force électrique et la diriger à volonté vers les parties à examiner, sans craindre de provoquer sur la peau les effets électrolytiques et thermiques ni les phénomènes extra-polaires que l'on produit avec le courant constant. La faradisation localisée peut être employée hardiment, même chez les enfants.

Ainsi, quoique la méthode d'investigation de l'excitabilité des différentes parties du système nerveux, par le courant galvanique, introduite dans la science par Beierlacher, Benedict et Rosenthal, paraisse de prime abord fondée sur des données scientifiques rigoureuses, elle ne donne en réalité, dans la pratique, aucun point d'appui certain pour le diagnostic des paralysies. Cette méthode, minutieuse en apparence, est la source de déductions erronées, comme l'ont prouvé les électrothérapeutes allemands eux-mêmes, en créant une classe entière de réactions pseudo-pathologiques, qui n'ont pas de signification diagnostique réelle : *les contractions galvano-toniques musculaires, les contractions galvano-toniques réflexes, la réaction convulsive, les alternatives centrales et polaires, l'augmentation et la diminution de l'excitabilité secondaire et tertiaire, les contractions diplégiques, le courant paralysant ou hyposthénisant, etc.*

Une méthode allemande récente possède une grande vogue, grâce à la notoriété de son créateur, le professeur M. Erb. Il convient de dire un mot de la partie de cette méthode d'exploration électro-clinique des paralysies, qui a trait à « la somme des changements quantitatifs-qualitatifs de l'excitabilité ». Le professeur a d'abord signalé ce point dans sa *Leçon sur les applications de l'électricité au traitement des maladies internes* (1872), et il vient de le développer dans un grand *Traité d'électrothérapie* (1882) sous le nom de réactions de dégénérescence (Entartungs-reaction).

Dans la méthode de M. Erb, le courant constant joue un rôle prédominant, comme dans la méthode de Benedict et Rosenthal; mais l'investigation du professeur d'Heidelberg se fait par la méthode polaire de

Brenner. Au lieu des courants ascendant, descendant, spino-plexueux, des courants fermés, etc., le lecteur se trouve en face de formules particulières rappelant les mathématiques, et servant à exprimer les variations de l'excitabilité galvanique; des tableaux graphiques représentent les réactions des courants faradique et galvanique correspondantes aux altérations histologiques des muscles et des nerfs paralysés.

Les traités récents et périodiques allemands ont si souvent mentionné la réaction de dégénérescence de M. Erb que le lecteur, qui ne serait pas très familiarisé avec la littérature électro-thérapeutique, pourrait facilement supposer que cet auteur a découvert une réaction ou créé une méthode nouvelle pour diagnostiquer les paralysies et remplacer avantageusement la méthode de Duchenne.

Une telle supposition serait d'autant plus plausible que M. Erb, en essayant de démontrer l'importance de la réaction de dégénérescence, passe presque sous silence les travaux de Duchenne et mentionne à peine l'investigation faradique. Or, un examen attentif permet de découvrir que, dans la réaction de dégénérescence, il n'y a *rien qui appartienne* à M. Erb et qu'en somme, cet auteur n'apporte à la science *rien de nouveau et d'essentiel* pour l'électro-diagnostic des paralysies, sauf une expression pour désigner les anomalies de la réaction électrique, anomalies que nous connaissions depuis longtemps, puisqu'elles ont été observées par Duchenne, Hallé et Brenner[1].

Sous le titre : *Réaction de dégénérescence*, ou « la somme des changements quantitatifs-qualitatifs de l'excitabilité », on doit certainement comprendre :

1° Diminution et chute de la contractilité faradique (Duchenne);

2° Augmentation de la contractilité par le courant constant (Hallé et Beierlacher);

3° Déviation du mode normal de contraction (Brenner).

Que la constatation du degré de contractilité faradique joue un rôle important dans le diagnostic de quelques paralysies, personne n'en doute, après les observations concluantes de Duchenne. Donc, il reste seulement à décider si le diagnostic a beaucoup gagné par ces deux faits : que, simultanément avec la diminution ou la chute de la réaction faradique, les muscles paralysés réagissent quelquefois plus facilement par le courant constant; et que, dans ce cas, les contractions, à la fermeture du pôle positif, apparaissent quelquefois plutôt et se manifestent quelquefois aussi avec plus d'intensité qu'à la fermeture du pôle négatif : (SA > SK*a*)?

D'abord il est très rare, dans la pratique, que le médecin ait à constater ces anomalies de la réaction galvanique. L'augmentation de la contractilité galvanique et la déviation du mode normal de contraction, se

[1] Voir Saint-Petersburg *Medicin. Zeitschrift*, 1862, 21 und 22 Heft, s. 293.



présentent *quelquefois* simultanément avec la chute de la contractilité faradique, mais seulement dans certaines périodes de quelques paralysies graves. En outre, ces anomalies ne se manifestent pas *nettement* dans la majorité de ces cas si rares; on rencontre bien rarement des déviations qualitatives à la loi de contraction, et il est plus rare encore que ces déviations sont *bien manifestes*.

Dans son service des maladies nerveuses, M. Scolozouboff a pu quelquefois observer l'augmentation de l'excitabilité sous l'influence du courant constant avec diminution simultanée de la réaction faradique, particulièrement dans la paralysie du nerf facial. Mais cette augmentation, qui se traduit par des contractions (ZKa) avec un petit nombre d'éléments, peut se rencontrer aussi dans d'autres affections où il n'y a ni paralysie, ni dégénérescence : dans l'ataxie locomotrice, la chorée, les paralysies cérébrales, et enfin chez des sujets relativement bien portants, mais chez lesquels le degré de résistance au courant est faible, chez ceux qui sont amaigris et anémiques, qui ont l'épiderme fin, ou même simplement une exagération de l'irritabilité réflexe.

Donc l'augmentation de l'excitabilité galvanique ne peut être un indice certain dans le diagnostic des paralysies.

Quant aux modifications qualitatives d'excitabilité, c'est-à-dire la déviation du mode normal de contraction, elles renseignent encore moins le médecin.

Si l'on rencontre quelquefois des déviations à la loi des contractions dans l'état *normal*, il est évident que des déviations du même genre observées dans l'état *pathologique* ne sauraient avoir « l'immense signification pratique pour le diagnostic » que leur attribue M. Erb.

L'examen de nombreuses paralysies périphériques et spinales, a permis d'observer seulement *une fois* des contractions *nettement* plus accusées à la fermeture du pôle positif qu'à la fermeture du pôle négatif (ZAn > ZKa). Il s'agissait justement d'un cas de paralysie rhumatismale grave du nerf facial à la quatrième semaine Ce phénomène, rarement observé sous une forme franche, n'avait qu'un intérêt théorique; néanmoins, M. Scolozouboff le montra aux étudiants de quatrième et de cinquième année, qui suivaient sa clinique pour s'exercer aux travaux pratiques d'électrothérapie.

Le professeur Vulpian, névro-pathologue et expérimentateur consciencieux, n'a jamais trouvé ni une augmentation de l'excitabilité galvanique, ni des déviations du mode normal de contraction. Le professeur Eulenbourg a observé des déviations qualitatives à la loi des contractions et des augmentations de la réaction galvanique, dans des cas où il n'y avait aucune paralysie, notamment dans des névralgies du nerf sciatique.

M. Erb, lui-même, a trouvé des anomalies de la réaction galvanique dans des muscles *non paralysés*, par conséquent dans des cas où on ne

pouvait supposer une dégénérescence. (*Arch. für Psych. und Nervenk.* Bd V, 1875, seite 455.)

Enfin, Bernhardt et Cyon ont trouvé des variations qualitatives-quantitatives, non dans les muscles, mais dans les nerfs.

Vulpian à Paris, Eulenbourg à Berlin et tous les autres électrothérapeutes de l'Europe, n'ayant encore pu constater cette fameuse réaction de dégénérescence, faut-il donc en conclure qu'elle est spéciale à la population de Heildelberg, où M. Erb professait l'électrothérapie avec tant d'éclat?

Cependant, chez l'homme, on doit rencontrer souvent de nombreuses déviations de cette réaction *typique* de dégénérescence, observée par M. Erb chez le lapin et qu'il veut ériger en loi pour l'homme. Dans la majorité des cas d'anciennes paralysies chroniques des membres inférieurs, le courant constant provoque des contractions obscures, indéfinissables, quand il en provoque, toutefois. Eh bien! alors on rencontre presque toujours ces déviations de la réaction *typique*.

Enfin, M. Erb affirme que la détermination des anomalies de l'excitabilité galvanique est très importante pour le praticien; mais elle est difficile, dit-il, « surtout dans les paralysies de l'enfance. »

Si cette détermination est importante, suivant M. Erb, parce qu'elle est l'indice, chez les lapins traumatisés, d'altérations anatomiques dans les nerfs écrasés, comprimés, et dans les muscles qui dépendent de ces nerfs, faut-il l'appliquer à l'homme? Mais les médecins savent fort bien, sans recourir à l'examen galvanique, que, dans les paralysies traumatiques, et dans quelques autres qui entraînent l'atrophie rapide des muscles et se traduisent par la chute de la réaction faradique (Duchenne), il y a de ces dégénérescences constatées, longtemps avant M. Erb, par Vulpian, Mantegazza etc. Donc l'examen clinique par le courant constant est parfaitement inutile, même dans le diagnostic des paralysies infantiles, qui est très facile, comme le sait certainement M. Erb.

On peut toujours préciser ce diagnostic sans employer l'investigation galvanique; et, si on le jugeait nécessaire, on pourrait recourir au courant faradique, qui n'offre jamais d'inconvénients.

Si l'examen par le courant constant est réellement très important, il devient par ce fait *obligatoire* pour le clinicien. Or, non seulement il est inutile, mais encore il peut devenir dangereux, précisément dans le diagnostic des paralysies de l'enfance. La faible tension du courant constant, que le médecin a le droit d'employer dans son investigation clinique, ne permet pas de déterminer les variations qualitatives-quantitatives préconisées par M. Erb. Pour obtenir des réactions chez les obèses, par exemple, il faut se servir d'un courant puissant, qui provoque, le plus souvent, des douleurs très vives, des vertiges, et qui peut même laisser des stigmates sur la peau des adultes. Quel serait le clinicien qui oserait employer un courant galvanique aussi puissant, dans le diagnostic des paralysies de l'enfance?

En résumé, le médec in praticien ne peut formuler scientifiquement un diagnostic d'après des phénomènes inconstants, capricieux, équivoques même, tels que ceux qui sont produits par le courant constant dans les cas pathologiques?

M. Scolozouboff termine son étude clinique et critique par un mot sur quelques travaux de M. Erb.

Dans son *Traité des maladies nerveuses de la moelle épinière*, se fondant sur l'intensité et la durée des contractions galvaniques, à l'ouverture et à la fermeture du courant, cet auteur distingue les réactions de dégénérescence complète et de dégénérescence partielle, pour classer des déviations dont il ne pouvait préciser la valeur. En suivant cette donnée, il pose de nouvelles règles pour le diagnostic différentiel de quelques atrophies spinales, et il en tire des conclusions relatives à une affection exclusive du nerf moteur ou des muscles. Enfin, prenant comme point de départ sa dégénérescence partielle, il décrit une *nouvelle maladie*, qu'il nomme forme moyenne (mittelform) de la *polyomyélite* antérieure chronique.

Qu'y a-t-il de démontré dans cette assertion?

En 1849, Duchenne décrivit une maladie qui se caractérise par des parésies et des paralysies se développant peu à peu dans les membres, par une atrophie des muscles, la chute de leur réaction faradique, et qui se termine, dans la plupart des cas, par la guérison. Il la nomma *paralysie générale spinale antérieure subaiguë*, car, il plaçait son siège anatomique, comme pour la paralysie infantile, dans les cornes antérieures de la substance grise de la moelle.

L'hypothèse de Duchenne, tout le monde le sait, fut reconnue exacte à la suite de diverses autopsies.

Or, récemment, les auteurs allemands, Kussmaul d'abord, ont décrit cette maladie, mais en lui donnant un autre nom : *polyomyélite antérieure chronique*.

A son tour, M. Erb observe que, dans quatre cas peu graves de cette affection, les muscles paralysés se contractent plus tôt et plus fortement à la fermeture du pôle positif qu'à celle du pôle négatif. Il fait immédiatement une « Communication préliminaire sur une forme non décrite « de paralysie atrophique spinale. » (*Erleumeyer's centralblatt für nervenkrauk. psychiatrie*, u. s. w. 1878, n° 3.) Puis, dans son *Traité*, il décrit la maladie dont il s'attribue la découverte, sous le nom de *forme moyenne de la Polyomyélite antérieure chronique*.

Duchenne s'était servi du courant faradique en 1849; M. Erb se sert du courant constant en 1878; c'est la seule différence qui existe entre les deux observateurs décrivant la paralysie générale spinale antérieure subaiguë.

Dans son *Traité des maladies nerveuses* (p. 367 de la traduction russe, 1878) M. Erb dit que « le premier », il a constaté, en cherchant sa réaction de dégénérescence, une exagération de l'excitabilité méca-

nique musculaire. Un léger frottement, le toucher, suffisent pour déterminer la contraction.

Il revient sur ce fait, dans son *Traité d'électrothérapie* (p. 190 de la traduction russe, 1882) : « C'est moi qui ai décrit ce phénomène, après moi Hitzig, que, simultanément avec l'*augmentation* de l'excitabilité galvanique et en rapport intime avec les variations de la réaction, on rencontre une exagération de l'excitation mécanique. »

Or, qu'est-ce que l'exagération de l'excitabilité mécanique du muscle? Voici ce que répond Duchenne.

« La contracture des muscles de la face, à un certain degré, est incurable et peut être aggravée par certaines médications. Pour la prévenir, il faut la diagnostiquer à temps, ce qui n'est pas facile.

« Un spasme qui survient dans un muscle paralysé de la face, sous l'influence d'une excitation artificielle, est un signe précurseur de la contracture de ce muscle. Cette proposition m'a été démontrée par de nombreux faits. J'en vais rapporter plusieurs.

« Il suffit quelquefois d'une légère friction ou d'un massage pratiqué sur les muscles paralysés pour provoquer ce spasme précurseur de la contracture. » (*De l'électrisation localisée.* Paris, 1855, p. 793 et suivantes.)

Dans ses nombreuses observations à l'appui, Duchenne a constaté la *diminution* et même la *disparition* de la contractilité faradique du muscle paralysé.

Duchenne a publié son livre en 1855; M. Erb annonce en 1878 qu'il a fait *le premier* cette observation connue de tous, si précieuse dans le diagnostic et le pronostic de certaines paralysies graves.

Il est évident que M. le professeur Erb ignorait alors les observations si nombreuses et si précises du savant français, Duchenne (de Boulogne).

M. Scolozouboff termine en formulant comme il suit son jugement sur les faits qu'il a étudiés, et sur les théories qui peuvent éclairer le médecin dans le diagnostic électro-médical.

Le guide certain est la contractilité faradique; le médecin ne doit pas s'écarter, s'il veut rester sur un terrain solide, des règles tracées par Duchenne. Les symptômes cliniques et la faradisation suffisent toujours pour élucider entièrement le diagnostic des paralysies : cet observateur si éminent, ce clinicien si ingénieux, a toujours suivi exclusivement les indications de l'exploration faradique. Les pathologistes français contemporains, en créant la pathologie de l'atrophie et des paralysies spinales, ont suivi la route féconde et les procédés de leur compatriote; ils ont rejeté les données incohérentes, équivoques de l'excitabilité galvanique; enfin ils ne se sont pas préoccupés de ces questions fondamentales, pour les médecins allemands : la contraction à la fermeture du pôle positif est-elle plus forte, dans l'examen

des paralysies, qu'à la fermeture du pôle négatif ? Ou est-elle moindre?

Les névro-pathologistes allemands, en appliquant le courant constant au diagnostic des paralysies, depuis l'observation de Baierlacher, en 1859, c'est-à-dire pendant 25 ans, sont entrés dans une voie stérile. Ils n'ont pas fait avancer le diagnostic et la pathologie des maladies nerveuses. Avec leurs théories, ils ont porté le trouble et l'obscurité dans la science et retardé ses progrès. L'investigation galvanique des paralysies n'a pas plus de valeur pour les recherches scientifiques que pour le médecin praticien. Il faut donc toujours être en garde contre les vues de l'esprit proposées par certains auteurs, même à propos des faits qu'ils avancent comme certains. Leurs hypothèses sont très souvent échafaudées sur des conceptions dépourvues d'une valeur scientifique réelle.

Ce résultat négatif dû à la fâcheuse direction imprimée à la science, par les électrothérapeutes allemands était caractérisé en ces termes, il y a 12 ans, par le professeur Cyon : « En analysant avec soin les « traités récents d'électrothérapie (parus en Allemagne) je suis arrivé « à cette conviction que, toutes ces publications nouvelles sont em« preintes de l'esprit de réclame, d'ignorance et qu'elles sont une mys« tification. »

NOTE SUR UN CAS DE LEUCOCYTHÉMIE SPLÉNIQUE,

Par C. Giraudeau, ancien interne des hôpitaux.

Ayant eu, dans le cours de notre internat, l'occasion d'observer pendant plusieurs mois un malade atteint de leucocythémie splénique, nous en avons profité pour faire, sur les conseils de notre chef de service, M. Hallopeau, quelques recherches de physiologie pathologique. Les points sur lesquels notre attention s'est portée de préférence sont les suivants :

1° Élimination de l'acide urique chez les leucocythémiques en général ;

2° Présence dans le sang leucocythémique de globules rouges à noyau et dans le cas particulier de granulations de nature indéterminée.

Leucocythémie splénique. Hémorragies sous-cutanées multiples. Hémorragie rétinienne. Ascite, fistule ombilicale ayant persisté pendant deux mois sans donner lieu à aucun accident grave. Congestion pulmonaire. Mort.

Poussin Jules, serrurier, âgé de 32 ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service de M. le Dr Hallopeau, le 17 novembre 1882.

Cet homme dont les antécédents héréditaires ne présentent rien de particulier, avait joui d'une bonne santé jusqu'en 1871. A cette époque, il aurait eu à Nouméa des fièvres intermittentes mal réglées qu'il aurait gardées plusieurs mois et qui n'auraient cessé qu'après l'administration d'une grande quantité de sulfate de quinine.

De retour en France en 1879, il reprit son travail de serrurier et jouit d'une bonne santé jusqu'en 1880. Au mois de novembre de cette année, il fut pris de douleurs très vives dans les genoux et le coup de pied, douleurs accompagnées de rougeur et de gonflement qui l'obligèrent à garder la chambre pendant trois mois.

En mai 1882, apparaissent pour la seconde fois des douleurs mal définies au niveau des épaules et peu après le malade constate sur la partie antérieure de la cuisse droite l'existence d'une tumeur du volume d'une noix, survenue dans l'espace d'une nuit et ne s'accompagnant d'aucun phénomène douloureux. Les jours suivants, la peau qui recouvrait cette tumeur prit une coloration violacée qui tourna peu à peu au jaune après être passée par toutes les teintes de l'ecchymose. Pendant ce temps trois tumeurs semblables à la précédente, mais d'un volume un peu moins considérable, apparurent à la face externe des jambes et évoluèrent de la même façon.

Depuis plusieurs mois déjà le malade avait perdu ses forces et il avait remarqué que de temps à autre ses jambes étaient enflées le soir, qu'il s'essoufflait facilement et que son ventre augmentait de volume.

En juin 1882, apparurent sur les membres inférieurs de nombreuses taches de purpura; les jours suivants de nouvelles poussées eurent lieu, si bien que le malade allant en s'affaiblissant de jour en jour, entra à l'hôpital Saint-Louis dans le service de M. Lallier où il resta environ deux mois.

Peu de temps après sa sortie de Saint-Louis, en septembre 1882, apparut au niveau du grand pectoral gauche une tumeur du volume d'une tête de fœtus; les jours suivants il se forma à ce niveau une ecchymose qui s'étendit progressivement au thorax, à l'abdomen et à la face interne du bras gauche.

Vers la même époque le malade éprouva des douleurs vives au niveau de l'hypochondre gauche, il avait perdu complètement l'appétit, ses forces diminuaient de jour en jour et à plusieurs reprises il eut des épitaxis abondantes; une seule fois il rejeta quelques crachats sanglants. Son état s'aggravant de jour en jour, il se décida à entrer à l'hôpital Saint-Antoine au mois de novembre.

On constata alors que l'abdomen avait acquis un développement considérable, surtout prononcé du côté gauche; à partir du rebord des dernières fausses côtes jusque dans la fosse iliaque on trouvait à la palpation une surface lisse, résistante, indolore, limitée par un bord arrondi dépassant de deux travers de doigt la ligne médiane et se prolongeant en haut sous les fausses côtes. Par la percussion on arrivait à circonscrire une masse évidemment constituée par la rate, mesurant 28 centimètres de hauteur et 35 centimètres dans le sens transversal.

Le foie hypertrophié débordait de deux travers de doigt le

rebord des fausses côtes, sa surface était lisse et limitée par un bord tranchant.

Pas d'ascite, pas d'ictère.

Le long des sterno-cléido-mastoïdiens et jusque dans les creux sus-claviculaires, on trouvait de petits ganglions du volume d'une noisette, roulant sous le doigt et indépendant les uns des autres.

Au niveau du grand pectoral gauche il existait une tumeur du volume du poing, de consistance ligneuse, indolore; la peau de cette région présentait une teinte jaunâtre, trace d'une ecchymose ancienne.

L'appétit était notablement diminué, l'amaigrissement assez considérable; dans la poitrine on entendait quelques râles sibilants disséminés. Dans la région précordiale il existait un bruit de souffle doux se propageant dans les vaisseaux du cou.

A la demande de M. Hallopeau, M. Hayem voulut bien se charger de l'examen du sang; les résultats obtenus furent les suivants :

Globules rouges 409 2000;

Globules blancs 512 900;

Hématoblastes 247 500.

Valeur individuelle des globules 0,62.

Les globules rouges présentent (communication orale de M. Hayem) les caractères que l'on observe d'habitude chez les sujets atteints d'une anémie de moyenne intensité, inégalité de volume, de coloration et déformation d'un certain nombre d'entre eux, surtout des petits.

En outre, lorsqu'on colore ces préparations à l'aide de l'iode ou lorsqu'on examine du sang desséché, on aperçoit çà et là quelques globules rouges présentant un noyau bien net, mais en nombre peu considérable que l'on peut évaluer à 10 ou 20 par préparation, c'est-à-dire sur un total de plusieurs millions de globules rouges légitimes. Leur corps est plus volumineux, moins régulier et moins résistant que celui des hématies normales. Il offre des dimensions très variables, tantôt en effet il dépasse le diamètre des plus grandes hématies pour atteindre 14 à 16 μ dans son grand diamètre, tantôt il est aussi petit que les globules ordinaires et ne mesure que 5 à 7 μ. Infiltré d'une manière assez uniforme par de l'hémoglobine, il est homogène et à peu près aussi réfringent que le disque des hématies légitimes ; mais sa coloration est très rarement aussi intense que celle de ces dernières. Lorsque l'élément est bien isolé, sa forme est variable, arrondie, légèrement

ovoïde, irrégulièrement quadrilatère, fusiforme; il se déforme plus facilement par pression que les hématies. Enfin on remarque qu'il n'est pas concave. Le *noyau* est relativement volumineux, sphérique ou ovoïde, finement granuleux, dépourvu de nucléole visible.

Les globules blancs sont très hypertrophiés, ils présentent les mêmes variétés que dans le sang ordinaire, leur noyau est très volumineux, quelques-uns en possèdent plusieurs. Examinés avec les précautions convenables, on voit qu'ils sont animés de mouvements amiboïdes aussi nets qu'à l'état normal, contrairement à ce qui a été avancé par certains auteurs chez les sujets atteints de leucocythémie.

Les hématoblastes relativement nombreux n'offrent rien de particulier à signaler.

Traitement. Vin de quinquina, compression exercée à l'aide d'un bandage roulé passant sur la tumeur de la paroi thoracique.

24 *novembre*. — Le malade accuse un violent mal de tête qui l'empêche de dormir. Sulfate de quinine 1 gramme.

26 *novembre*. — Même état, même traitement.

30 *novembre*. — La céphalée a disparu sous l'influence de la compression, la tumeur a diminué sensiblement de volume.

5 *décembre*. — Douleur subite dans l'épaule droite sous forme d'élancements et n'étant pas augmentée par la pression. Les mouvements du membre supérieur de ce côté sont très pénibles au malade. Sirop de morphine.

7 *décembre*. — Troubles de la vue du côté droit. Le malade voit les objets à travers un nuage. On constate à l'ophthalmoscope l'existence d'une tache rouge entre la macula et la papille.

8 *décembre*. — Épistaxis abondante. Perchlorure de fer, vingt gouttes dans une potion.

10 *décembre*. — Léger épanchement sanguin à la partie antérieure de la cuisse gauche, ayant le volume d'une noisette. La bosse sanguine qui siégeait au niveau du grand pectoral, a complètement disparu; les muscles de ce côté paraissent très atrophiés. La douleur d'épaule a cessé; mais, lorsqu'on fait exécuter des mouvements au bras droit, on sent des craquements dans l'articulation scapulo-humérale de ce côté.

15 *décembre*. — Nouvelle bosse sanguine au niveau du grand pectoral droit.

Le 17 et le 18, la tuméfaction augmente; elle remonte jusqu'à l'épaule : compression à l'aide d'un bandage. Les douleurs abdominales sont très vives : injection de morphine.

L'examen du sang pratiqué le 17, donna les résultats suivants :

Globules rouges......	3,441,000.
Globules blancs......	402,300.

On constate en outre, dans le sang, un grand nombre de petites granulations arrondies, de dimensions inégales, mais toujours inférieures à celles des globules rouges ayant la réfringence de la graisse, mais ne se colorant pas en noir par l'acide osmique.

Le carmin, le violet de méthyle, la solution alunée d'hématoxyline, en un mot aucun réactif n'a d'action sur eux. Ces granulations n'existaient pas dans le sang lors du premier examen. Les globules rouges à noyaux sont également très nets, mais leur nombre n'est pas supérieur à ce qu'il était lors de l'entrée du malade à l'hôpital.

La bosse sanguine mit environ un mois avant de se résorber, et il persista toujours à la place qu'elle occupait une sorte d'empâtement. A aucune époque, la peau ne prit la teinte de l'ecchymose.

L'état du malade resta à peu près le même jusqu'au mois d'avril; l'appétit était assez bon : les épistaxis, les taches de purpura ne s'étaient pas reproduites; mais, de temps à autre, apparaissaient des poussées douloureuses au niveau de l'hypochondre gauche, poussées qui nécessitaient pendant plusieurs jours l'emploi d'injections sous-cutanées de morphine. L'examen des urines plusieurs fois répété se révéla par la présence d'albumine, la quantité d'urée rejetée dans les vingt-quatre heures variait de 15 à 20 grammes ; celle de l'acide urique de 0gr,30 à 0gr,50.

La peau de la face prit pendant ce mois une teinte foncée, s'arrêtant brusquement au niveau du cou et rappelant celle que l'on observe chez les tuberculeux ayant des lésions intestinales étendues.

Le 10 avril, dans la nuit, douleur violente à la marge de l'anus; rétention d'urine qui nécessite l'emploi de la sonde.

Le 11, au matin, apparaît au pourtour de l'anus une petite tache bleuâtre, qui se continue avec une nodosité profonde siégeant dans la fosse ischio-rectale et ayant les dimensions d'une noix.

Les jours suivants, cette nodosité augmenta de volume, et finit par occuper toute la fosse ischio-rectale; en outre, l'ecchymose s'était étendue à tout le pli interfessier. La rétention d'urine était

toujours complète, et la constipation opiniâtre. Le malade dut être sondé régulièrement pendant quatre jours matin et soir.

Malgré tous les soins pris pour éviter l'introduction dans la vessie d'éléments septiques, les urines devinrent purulentes, et des accès fébriles apparurent.

Des injections phéniquées intra-vésicales furent pratiquées pendant une quinzaine de jours : au bout de ce temps, les urines ne contenaient plus de globules de pus.

Urines : urée, 20 grammes; acide urique, 0gr,30.

L'examen du sang, pratiqué le 19 avril, donna les résultats suivants :

Globules rouges......	2,100,000.
Globules blancs	530,000.

De temps à autre, petits épanchements du volume d'une noisette dans le tissu sous-cutané des mollets.

Mai. — Le ventre augmente peu à peu de volume, la rate empiète de plus en plus sur la ligne médiane; en outre, au commencement de mai, apparaît de l'ascite, mais peu abondant.

Le 24 *mai*, examen du sang :

Globules rouges......	2,41,8000.
Globules blancs......	361,700.

Urines : urée, 15 grammes; acide urique, 0gr,65.

Juin. — Les ganglions des aisselles, ainsi que ceux des aines se tuméfient; ils ont en moyenne le volume d'un pois, sont nettement séparés les uns des autres, roulent sous le doigt et sont complètement indolents.

Urines : urée, 20 grammes; acide urique, 0gr,75.

Juillet. — L'appétit est perdu; les forces diminuent de jour en jour; l'amaigrissement est très sensible depuis un mois. Œdème des membres inférieurs. L'ascite a augmenté d'une façon notable. Gêne de la respiration. De temps à autre, légère épistaxis. Les urines contiennent de 20 à 25 grammes d'urée en moyenne, et 1 gr, 50 d'acide urique.

Le 26, examen du sang :

Globules rouges......	3,317,000.
Globules blancs......	144,770.
Hématoblastes.......	331,700.

Le 10 *août*, il se fait spontanément au niveau de l'ombilic une petite fistule, par laquelle s'écoule goutte à goutte, mais continuel-

lement, un liquide ambré assez analogue au liquide de l'ascite. Examiné au microscope, on y trouve un nombre assez considérable de globules rouges déformés. Les globules blancs, contrairement à ce que l'on était en droit de soupçonner, s'y rencontrent en très petite quantité.

Ce suintement continua pendant plus d'un mois, cessant pendant quelques jours pour reparaître peu après et durer alors cinq ou six jours. Les douleurs abdominales étaient toujours très vives ; de temps à autre survenait un accès de fièvre surtout vespéral.

Les urines avaient une teinte louche avec un abondant dépôt blanchâtre constitué par de l'urate de soude ; le taux de l'urée atteignait parfois 25 grammes ; celui de l'acide urique était toujours supérieur à la normale ; la quantité excrétée dans les vingt-quatre heures variait de 1 gramme à 2 grammes.

Le 24 août même, les urines contenaient 2gr,35 d'acide urique.

En septembre, l'état général alla en s'aggravant de jour en jour, le malade ne mangeait plus, avait une dyspnée qui ne pouvait guère s'expliquer que par le développement du volume du ventre, car l'examen de la poitrine ne révélait aucun symptôme de lésion pulmonaire ni de compression bronchique.

La quantité d'acide urique était toujours très considérable, mais n'augmentait plus.

Le 23, examen du sang :

Globules rouges......	3,007,000.
Globules blancs	540,600.

Dans les premiers jours d'octobre, le malade commença à tousser ; ses crachats étaient verdâtres, muco-purulents. L'auscultation de la poitrine faisait entendre de nombreux râles sibilants dans les deux poumons.

Le 3, les urines commencent à diminuer de quantité, trois quarts de litre ; léger nuage d'albumine : urée, 18gr,75 ; acide urique, 1gr,75.

Le malade a été pris dans la nuit d'un accès d'oppression très intense avec respiration sifflante précipitée ; toux très fréquente, crachats rares, râles sibilants et ronflants disséminés très nombreux. Ventouses sèches.

Dans la journée du 4, ces troubles respiratoires allèrent en s'amendant, mais cependant la dyspnée était assez prononcée. Mêmes signes stéthoscopiques que la veille. Température : 37°6. Ventouses sèches. Injection de morphine.

Le 5, dyspnée modérée; râles sibilants toujours très nombreux, inappétence absolue. Température : 37°4.

Le 6, somnolence; toux fréquente; crachats muco-purulents.

Le 8, subdélirium nocturne. Râles bronchiaux entendus à distance. Température : 37°8.

Urines............	400 grammes.
Urée..............	13 ,60.
Acide urique.......	2gr,25.

Le 9, le malade tombe dans le collapsus et meurt le 10 au matin.

Autopsie. — Les muscles pectoraux du côté gauche sont très atrophiés et très pâles. A la face postérieure du grand pectoral, vers la partie moyenne de ce muscle, on trouve un amas jaunâtre analogue à du mastic. Cette masse représente les restes de l'épanchement sanguin qui avait eu lieu en ce point pendant la vie. Du côté droit, au contraire, les muscles sont conservés et assez colorés. A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule une grande quantité de liquide ascitique coloré par du sang. La plupart des viscères abdominaux sont couverts de néo-membranes; on en trouve également beaucoup sur le péritoine pariétal : celles qui tapissent la moitié inférieure de l'abdomen sont colorées en rouge foncé; les autres sont d'un blanc rosé.

La *rate* descend à quatre travers de doigt du pubis; elle est tapissée dans toute son étendue par des fausses membranes et adhère aux organes voisins : estomac et côlon.

Elle pèse 2kg,730, son tissu est très dur, il crie sous le scalpel et a une coloration rouge foncée qui devient rose vif lorsqu'on l'abandonne à l'air libre pendant quelques instants. Par places elle présente de petites taches jaune ocre d'autant plus nombreuses qu'on approche davantage de la surface externe de l'organe : au voisinage de celles qui sont le plus superficiel il existe une sorte de rétraction cicatricielle du tissu de la glande; il s'agit évidemment là d'infarctus anciens arrivés à divers degrés de dégénérescence.

Le *foie* est très hypertrophié, il pèse 3kg,900, sa forme est conservée, il est recouvert par places de fausses membranes épaisses; dans les points où celles-ci font défaut on observe à la surface du foie de petits points blanchâtres ayant la grosseur d'un grain de millet. Le tissu hépatique a une coloration jaune pâle, les lobules sont bien dessinés ; dans l'épaisseur même de la glande, on retrouve de petites masses blanchâtres, arrondies de 2 à 5 milli-

mètres de diamètre, de consistance assez ferme présentant en un mot à l'œil nu les caractères généralement attribués aux lymphomes.

A côté de ces derniers il existe en outre de petites masses jaunâtres, irrégulières, analogues à celles que nous avons signalées dans la rate.

Les *reins* sont volumineux, ils pèsent 200 grammes chacun : la capsule adhère assez fortement à la surface de la glande, la couche corticale est pâle ; dans la substance médullaire il existe plusieurs petites tumeurs blanchâtres arrondies, mesurant 4 à 7 millimètres de diamètre et faisant saillie à la surface de coupe.

Le grand épiploon est très épaissi, il présente au voisinage de son bord libre une tumeur du volume du poing ayant une coloration rosée; sa consistance est considérable, les coupes pratiquées dans son épaisseur font voir qu'elle est constituée par un grand nombre de lobes irréguliers ayant chacun le volume d'une noix.

Les intestins sont pâles, les follicules clos et les plaques de Peyer sont facilement aperçus à l'œil nu, mais sans faire aucune saillie à la surface de l'intestin, l'estomac est sain.

Les ganglions mésentériques sont à peine augmentés de volume, ils ont une coloration rosée comme à l'état normal.

Le cœur est pâle, il contient du sang liquide ayant une coloration rouge vif, uniforme vide; de sang, il pèse 375 grammes, le ventricule gauche surtout semble augmenté de volume.

Les *poumons* ont une teinte rosée, ils sont souples et ne présentent aucune trace d'altération ancienne; cependant à la surface du poumon droit, au-dessous de la plèvre, on trouve deux ou trois petites tumeurs blanches analogues à celles qui existaient à la surface du foie.

L'encéphale paraît sain.

Les ganglions inguinaux et sus-claviculaires ont le volume d'une noisette, ils sont grisâtres et assez résistants.

Les amygdales ont leur volume normal.

La moelle du fémur présente une teinte grisâtre sur toute son étendue excepté à l'union du tiers supérieur avec les deux tiers inférieurs où elle est rouge.

L'*examen histologique* nous a révélé quelques particularités intéressantes sur lesquelles nous insisterons : pour le reste il a été confirmatif des résultats obtenus dans l'étude des viscères des leucocythémiques.

Nous signalerons en premier lieu la présence dans le tissu

splénique, dans celui du foie et dans la moelle osseuse, d'un grand nombre de globules rouges à noyau présentant en tous points les caractères de ceux qui existaient dans le sang pendant la vie et dont nous avons donné la description plus haut. Mais ce qui nous a le plus frappé, c'est la présence dans les viscères que nous venons de nommer, d'un grand nombre de gouttelettes réfringentes analogues à celles que l'on trouvait en petite quantité dans le sang ; la quantité de ces gouttelettes était tellement considérable que la préparation en était pour ainsi dire farcie, et cela tout particulièrement dans la rate. Elles étaient mélangées avec les éléments constitutifs des viscères, interposées principalement aux éléments cellulaires sans jamais pénétrer dans leur intérieur ; ici on en trouvait une ou deux séparées par un petit intervalle, là on avait affaire à une véritable masse réfringente évidemment formée par la réunion d'un grand nombre de gouttelettes. Aucun des réactifs colorants dont nous nous sommes servis dans l'étude de ces pré parations n'est parvenu à les colorer.

1° *Élimination de l'acide urique.*

L'augmentation de l'acide urique se produit avec une telle fréquence dans le cours de la leucocythémie qu'on a voulu faire de ce signe l'un des caractéristiques de cette affection, et certains auteurs en ont même conclu que la rate était le centre de formation de l'acide urique. Bartels, qui aurait noté chez un de ses malades la coïncidence de la gravelle et de la leucocythémie, s'élève cependant contre cette opinion, car il aurait constaté inversement des cas de grosse rate sans leucémie, dans lesquels le taux de l'acide urique éliminé était normal et il en conclut que le point de départ de cet acide urique doit être cherché ailleurs.

D'autres auteurs, à l'exemple de Beneke, attribuent aux globules blancs le pouvoir de donner naissance à l'acide urique, tandis que les globules rouges serviraient à la formation de l'urée. Si cette dernière théorie était vraie, il s'ensuivrait que dans tous les cas de leucocytose l'acide urique devrait être augmenté : or il n'en est rien et pour notre part, il nous est arrivé plusieurs fois de trouver à la fois l'urée et l'acide urique en quantité normale chez des individus qui, dans les conditions pathologiques les plus variées, présentaient une augmentation passagère des globules blancs du sang.

Du reste cette augmentation de l'acide urique dans les urines des leucocythémiques n'est pas aussi constante qu'on a voulu l'établir et plusieurs auteurs, entre autres Jacubasch et Mosler cités par M. Bouchard [1], parlent seulement d'une augmentation relative. Enfin la formation exagérée de l'acide urique s'observe dans un trop grand nombre de maladies, indépendamment de l'altération des globules sanguins et de la rate, pour qu'on puisse faire jouer à cette altération un rôle principal, primordial dans cette exagération de l'acidité de l'urine. Tel est à peu près l'état de la question en ce qui concerne l'augmentation de l'acide urique excrété par les leucocythémiques.

Chez notre malade que voyons-nous? Pendant la première partie de sa maladie, période de beaucoup la plus longue, la quantité de l'acide urique excrétée dans les vingt-quatre heures varie de $0^{gr},40$ à $0^{gr},65$ c'est-à-dire est sensiblement égale à celle rejetée à l'état normal; dans une seconde période au contraire, l'acide urique s'élève graduellement, progressivement jusqu'aux derniers jours de la vie et finit par atteindre $2^{gr},25$ l'avant-veille de la mort. De telle sorte que pour quiconque aurait examiné le malade seulement au début de son affection, l'acide urique n'aurait pas paru augmenté; il l'eût été au contraire pour l'observateur qui n'aurait vu le malade que dans les derniers mois de sa vie: nous insistons à dessein sur cette cause d'erreur qui, pour un même cas, peut conduire à des résultats tout à fait opposés.

Si maintenant nous rapprochons cette élimination de l'acide urique de l'histoire clinique de notre malade, nous voyons que dans la première période, celle qui correspond à l'élimination normale de l'acide urique, le nombre des globules blancs était cependant considérable, la rate avait atteint des dimensions qu'elle ne devait plus dépasser par la suite; en un mot toutes les conditions étaient réunies pour que l'hypersécrétion acide pût se produire, si ces deux facteurs avaient eu quelque influence sur son apparition. Mais à cette époque le malade avait conservé en partie l'appétit, son embonpoint était encore considérable, son état général était relativement satisfaisant et c'est là, nous le croyons, une considération qui dans l'espèce a une importance capitale. Plus tard en effet lorsque nous vîmes l'acide urique augmenter progressivement dans les urines, le malade entrait véritablement dans la phase cachectique de son affection; chaque jour il perdait l'appétit, sa respiration

[1] BOUCHARD, Maladies par ralentissement de la nutrition, p. 253.

s'embarrassait, ses combustions devenaient de moins en moins complètes et il se passait en définitive chez lui ce qu'on observe chez les cardiaques, chez les individus atteints d'affections pulmonaires chroniques, chez les cancéreux, en un mot chez tous les cachectiques. Aussi ne pouvait-on s'empêcher d'établir un rapprochement entre l'hypersécrétion acide que l'on observe dans tous ces états morbides et celle du malade dont nous venons de rapporter l'histoire. Dans ces divers cas, la nutrition devient de jour en jour plus languissante, les combustions incomplètes ne permettent plus aux substances azotées d'être transformées complètement en urée et la proportion d'acide urique augmente à mesure que la cachexie progresse[1]. Telle est, croyons-nous, l'éxplication qui nous semble la plus vraisemblable de cette élévation du taux de l'acide urique dans la leucocythémie, sans qu'il soit besoin de faire intervenir ici pour la justifier l'augmentation du nombre des globules blancs ou celle du volume de la rate.

2° *Examen du sang.*

Nous insisterons tout d'abord sur le nombre variable des globules blancs contenus dans le sang de notre malade lors des divers examens qui furent pratiqués. A priori on serait tenté d'admettre que la proportion de ces globules doit aller en augmentant à mesure que l'affection progresse ; or, dans l'observation que nous venons de rapporter il n'en a pas été ainsi. De 512,900 nombre de globules blancs obtenu au mois de novembre 1882, ils sont graduellement tombés à 402,300, 361,700, enfin, le 26 juillet 1883 ils n'étaient que 144,770 par millimètre cube. Sans doute on pourrait objecter que le nombre des globules blancs a été proportionnel ou à peu près à celui des globules rouges; mais en examinant comparativement la courbe de ces deux variétés de globules, on s'aperçoit (sans doute par une singulière coïncidence), que l'époque à laquelle les leucocytes étaient en plus grand nombre dans le sang correspond à celle où les globules rouges étaient au minimum. Loin de nous

[1] Ce mémoire était envoyé à l'imprimerie lorsque furent faites à la *Société médicale* des hôpitaux les intéressantes communications de MM. Dujardin Beaumetz (25 juillet) et A. Robin (8 août) sur la *diminution* de la quantité de l'urée excrétée par les cancéreux. Nos recherches sur l'*augmentation* de l'acide urique chez les cachectiques en général viennent confirmer de tous points les résultats obtenus par ces deux observateurs.



cependant l'intention de conclure de ce seul fait que dans la leucocythémie le nombre des globules blancs est en raison inverse de celui des globules rouges ; nous n'avons tenu à établir ce parallèle que pour répondre à une objection qui se présentait naturellement à l'esprit.

Le second point sur lequel nous nous arrêterons est la présence des globules rouges à noyau dans le sang de notre malade, présence que M. Hayem, qui à la demande de M. Hallopeau avait examiné le malade, a signalée dans une note sur ce sujet publiée dans les *Archives de Physiologie*[1].

L'époque tardive à laquelle ces globules à noyau sont apparus dans le sang, le petit nombre de ces éléments plaident en faveur de l'opinion de M. Hayem, qui dit ne les avoir jamais rencontrés que dans des cas de cachexie très avancée. On sait aussi que, tandis que la plupart des auteurs allemands considèrent la présence des globules rouges à noyau dans le sang comme un fait des plus fréquents, M. Hayem au contraire ne les y aurait rencontrés que sept fois en tout, ce qui ne prouve, on le conçoit, absolument rien en faveur de l'origine splénique ou médullaire des hématies légitimes et ce qui peut tout au plus porter à admettre que, dans des conditions pathologiques mal définies, certains éléments constitutifs de la moelle osseuse et de la rate peuvent passer dans le sang.

Ce qui donne encore plus de poids à cette hypothèse c'est la présence dans ce liquide de ces singuliers corps réfringents que nous y avons rencontrés. Ils se présentaient sous forme de granulations rappelant assez par leur aspect celui des granulations vitellines, mais en différaient par la façon dont ils se comportaient vis-à-vis des réactifs colorants. Tandis, en effet, que les granulations vitellines se laissent colorer assez facilement, celles que nous avons eues sous les yeux se sont montrées réfractaires à tout procédé de coloration. L'acide osmique lui-même ne modifiait en rien leur aspect et par là même se trouvait rejetée l'hypothèse de leur constitution graisseuse. En présence de ces résultats, nous nous sommes demandé si nous n'avions pas affaire à des masses de cholestérine ou mieux de tyrosine semblables à celles que MM. Robin, Goupil, Charcot et Vulpian[4] ont rencontrées dans le foie de certains leucocythémiques ; mais l'absence de toute trace de cristallisation, leur insolubilité dans l'acide acétique, nous ont fait également repousser cette opinion.

[1] *Archives de physiologie*, 1883, p. 363 et suiv.



Dans l'impossibilité où nous étions de déterminer leur constitution chimique, nous devions nous demander quel était le point de départ, le lieu de formation de ces éléments. Etant donné qu'on en trouvait à la fois dans le sang et dans la pulpe de divers organes dits hématopoïétiques, deux hypothèses pouvaient être émises; ou bien ces éléments avaient pris naissance dans l'intérieur même des vaisseaux pour s'accumuler consécutivement dans la rate et la moelle osseuse, ou bien formés dans l'intérieur de ces organes ils avaient fait ensuite irruption dans le torrent circulatoire.

Cette dernière hypothèse nous a semblé la plus vraisemblable, car lors de nos premiers examens ils n'existaient pas dans le sang et ils n'y sont apparus qu'à peu près à la même époque que les globules rouges à noyau, c'est-à-dire que des éléments considérés comme originaires de la pulpe splénique et de la moelle osseuse. C'était donc déjà là une présomption en faveur de l'origine commune des uns et des autres. En second lieu, M. Hayem, qui a attiré notre attention sur leur existence dans le sang, nous a dit avoir trouvé *à l'état normal* dans la moelle des os et dans le parenchyme de la rate des éléments analogues à ceux que nous observions, sans avoir cependant aucune donnée sur leur constitution chimique et sur leur rôle physiologique. Nous avions donc là un nouvel argument en faveur de leur origine viscérale.

Ces considérations tendent donc à prouver que si à l'état normal rien ne démontre d'une façon *indiscutable* que les éléments de la rate et de la moelle osseuse, autres que les leucocytes, peuvent entrer dans le torrent circulatoire; à l'état pathologique, tout au moins, certains d'entre eux peuvent y être rencontrés.

TABLE ANALYTIQUE

DES MATIÈRES CONTENUES DANS LE TOME TROISIÈME

(Troisième série. — 1884)

---

autres causes d'erreurs que l'on retrouve dans l'étude des maladies chroniques, l'une imputable à l'hôpital, l'autre au laboratoire. Exposé détaillé de ces causes d'erreur, 14-16. — On ne peut admettre à la fois et l'unité clinique et la multiplicité anatomique, 16. — Distinction à établir, au point de vue clinique et anatomo-pathologique, entre les vrais et les faux brightiques, 17-18. — Impossibilité de regarder cliniquement comme identiques des types morbides que le microscope rattache au même processus, 19-20. — Dans tout problème de chimie physiologique, nous connaissons le point de départ et le point d'arrivée, mais jusqu'ici nous ignorons dans bien des cas l'intermédiaire, 21-22.

2° *partie*. Conclusions des mémoires de l'auteur publiées en 1850 : la quantité d'albumine émise avec les urines dans les vingt-quatre heures est dans un rapport constant avec la qualité de l'alimentation. Cette quantité est plus abondante pendant la digestion, 287-288. — L'albuminurie peut avoir lieu sans lésion rénale, et dans le mal de Bright, elle préexiste à la lésion anatomique ; de plus, l'albumine émise par les urines se trouve en rapport avec une altération dans la constitution du sang, 288-289. — L'albumine des différentes albuminuries n'est pas la même quant à son degré de coagulation et quant à l'action des acides, du sulfate de magnésie et d'autres sels ; dans les albuminuries symptomatiques, l'albumine se rapproche de l'albumine dite caséiforme, tandis que dans le mal de Bright, elle rappelle les propriétés de l'albumine du blanc d'œuf. L'altération du sang dans l'albuminurie brightique consiste dans la présence d'une albumine non assimilable, 291-292. — De plus, il existe un rapport constant entre les réactions des albuminoïdes du sang et des albuminoïdes de l'urine chez les brightiques, 292. — Expériences de l'auteur démontrant que l'albumine brightique n'est pas assimilable, 293. — Le but constant des recherches de l'auteur fut toujours : 1° de déterminer les caractères différentiels des albuminoïdes du sang dans l'albuminurie brightique ; 2° de montrer que réellement cette condition discrasique des albuminoïdes du sang était la cause première du processus rénal, 294. — La méthode des réactions chimiques ne peut pas aboutir à des résultats immuables et capables de conduire à un contrôle expérimental rigoureux, 295-296. — Des albumines rétractiles, 296-298. — Les albuminoïdes du sang dans l'albuminurie brightique sont plus ou moins complètement diffusibles selon le degré plus ou moins avancé de la maladie et la quantité plus ou moins grande d'albumine rendue par les urines. Dans le sérum normal, les albuminoïdes sont diffusibles à un degré très léger 299. — Diffusibilité des albuminoïdes du sérum du sang à l'état normal et dans les diverses albuminuries ; variabilité suivant les changements de pression, 300. — Observations cliniques montrant le rapport constant qui existe entre l'albuminurie et les albuminoïdes du sang, 300-304. — La condition pathogénique constante dans toutes les albuminuries est une diffusibilité plus ou moins considérable des albuminoïdes du sang, 306. — Il doit donc toujours exister dans le sang une hyperalbuminose constituée par des albuminoïdes diffusibles, 306-307. — Transformations des albuminoïdes introduits dans l'économie, 308-310. — Il peut y avoir une albuminurie par hyperalbuminose absolue, c'est-à-dire par ingestion trop considérable de matières albuminoïdes, 311. — Il n'existe actuellement aucune notion scientifique rigoureuse sur les organes qui jouent le principal rôle de ces métamorphoses ascendantes des matières albuminoïdes, 311. — Les fonctions cutanées paraissent constituer une des conditions biologiques les plus importantes pour réaliser les changements chimico-moléculaires

TABLE PAR NOMS DES AUTEURS

DES

MÉMOIRES ORIGINAUX

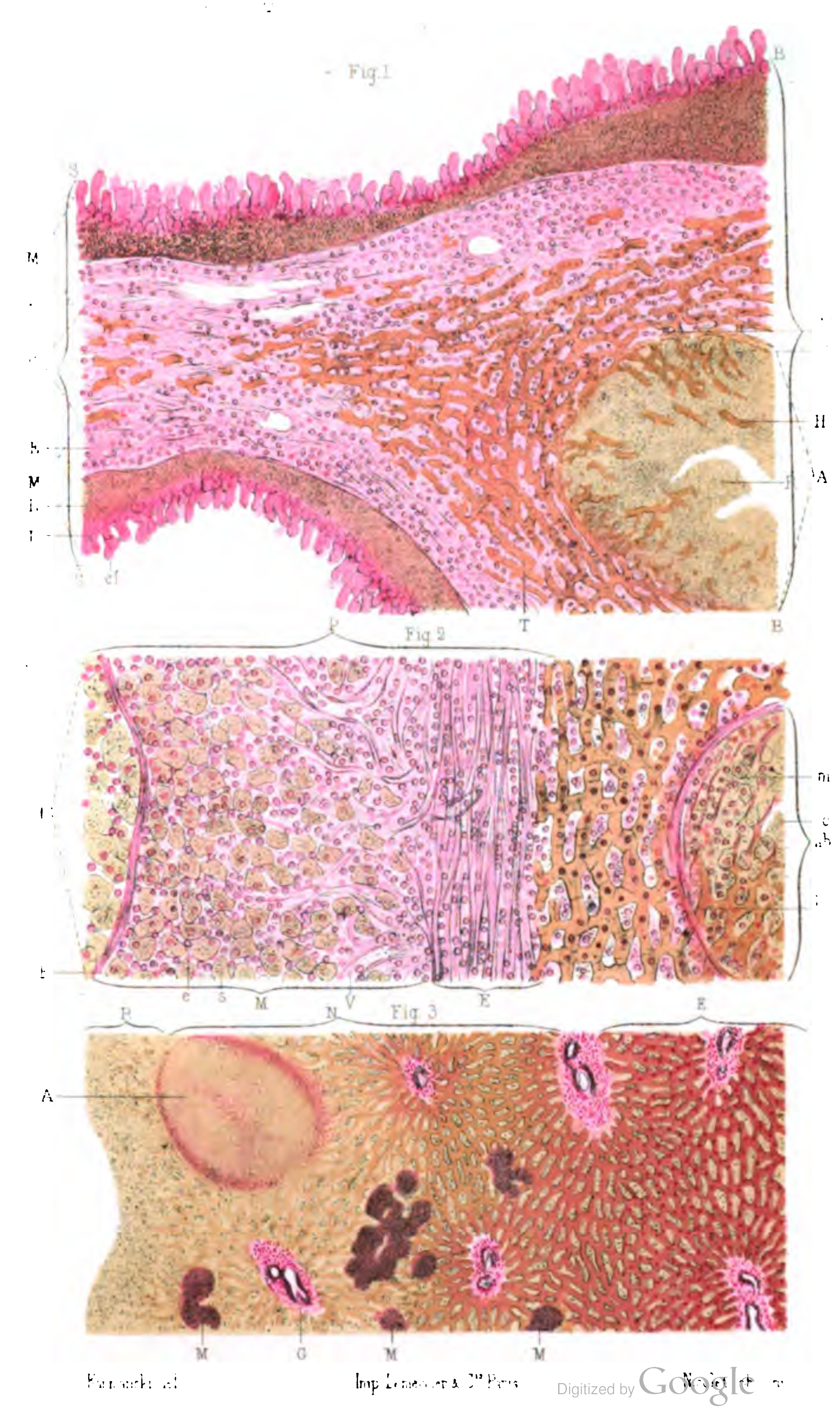
ET

DES TRAVAUX ORIGINAUX PUBLIÉS SOUS LE TITRE : RECUEIL DE FAITS.

TABLE DES PLANCHES

Paris. Soc. d'imp. Paul Dupont, 41, rue J.-J.-Rousseau. *Le gérant* : G. Masson.





Imp Lemercier & Cie Paris

G. Masson Editeur

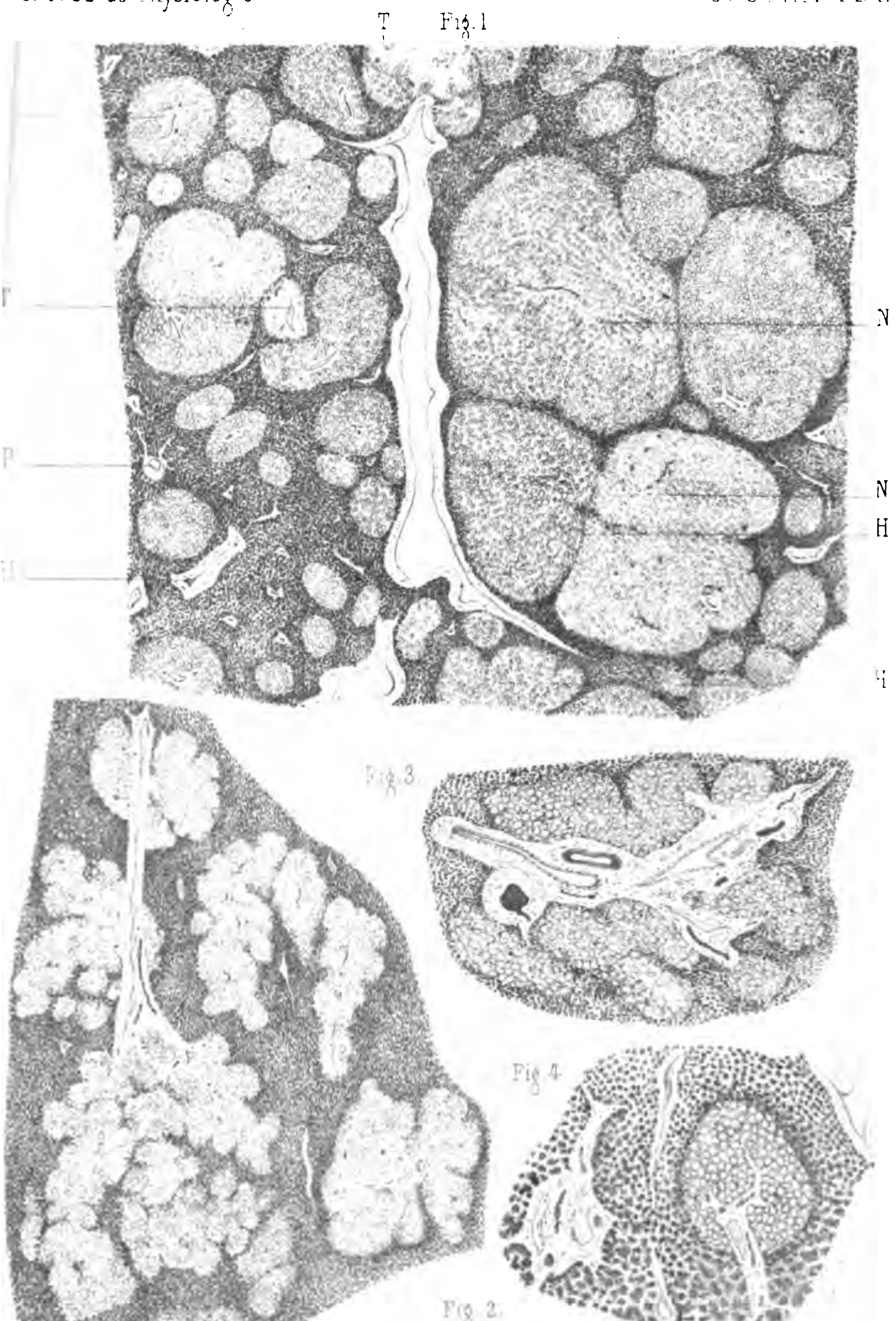

T
Fig. 1
T
N
P
N
H
H
H
Fig. 3
Fig. 4
Fig. 2

Fig. 5.

Fig. 9

Fig. 7

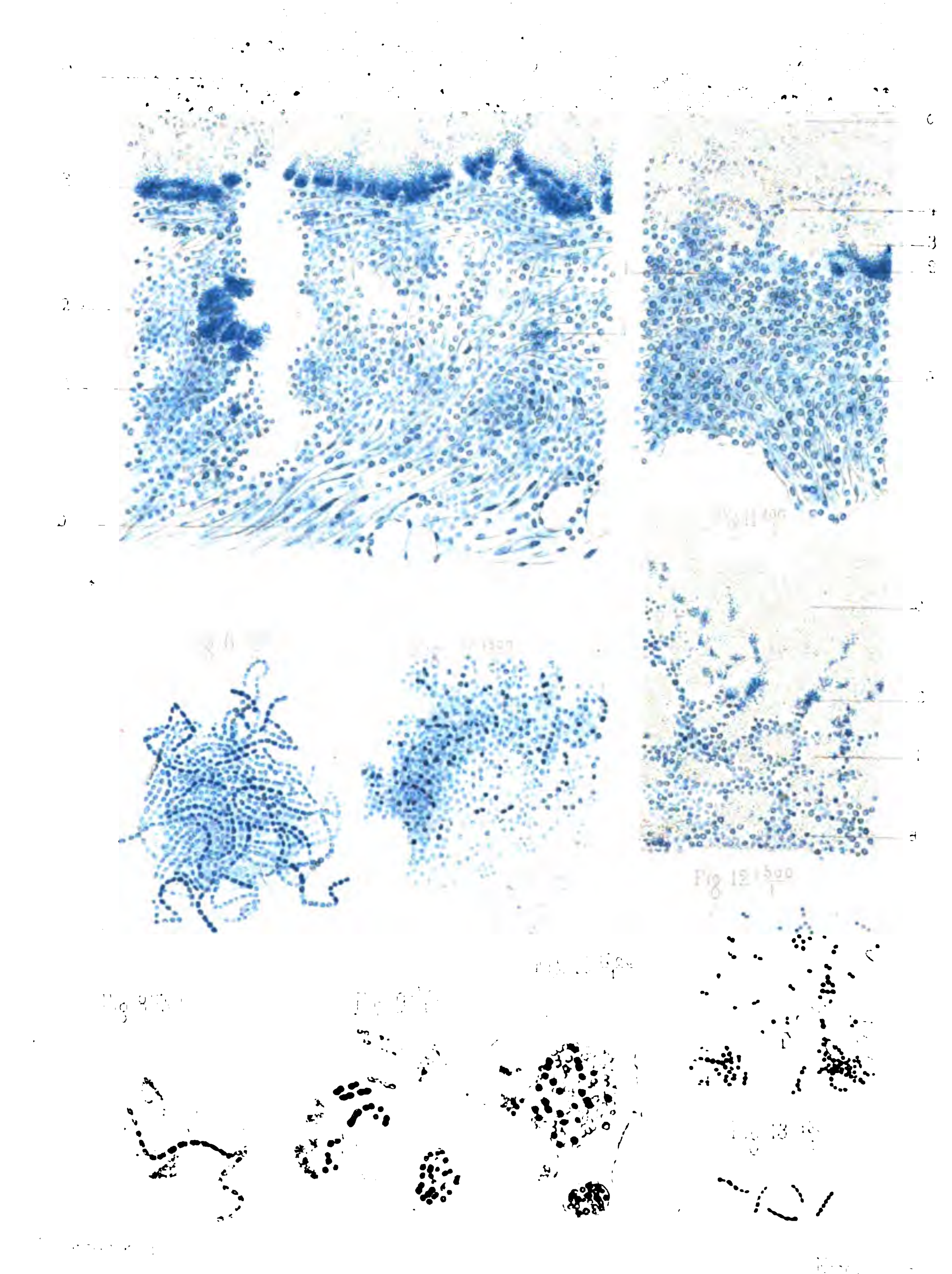
Fig. 12

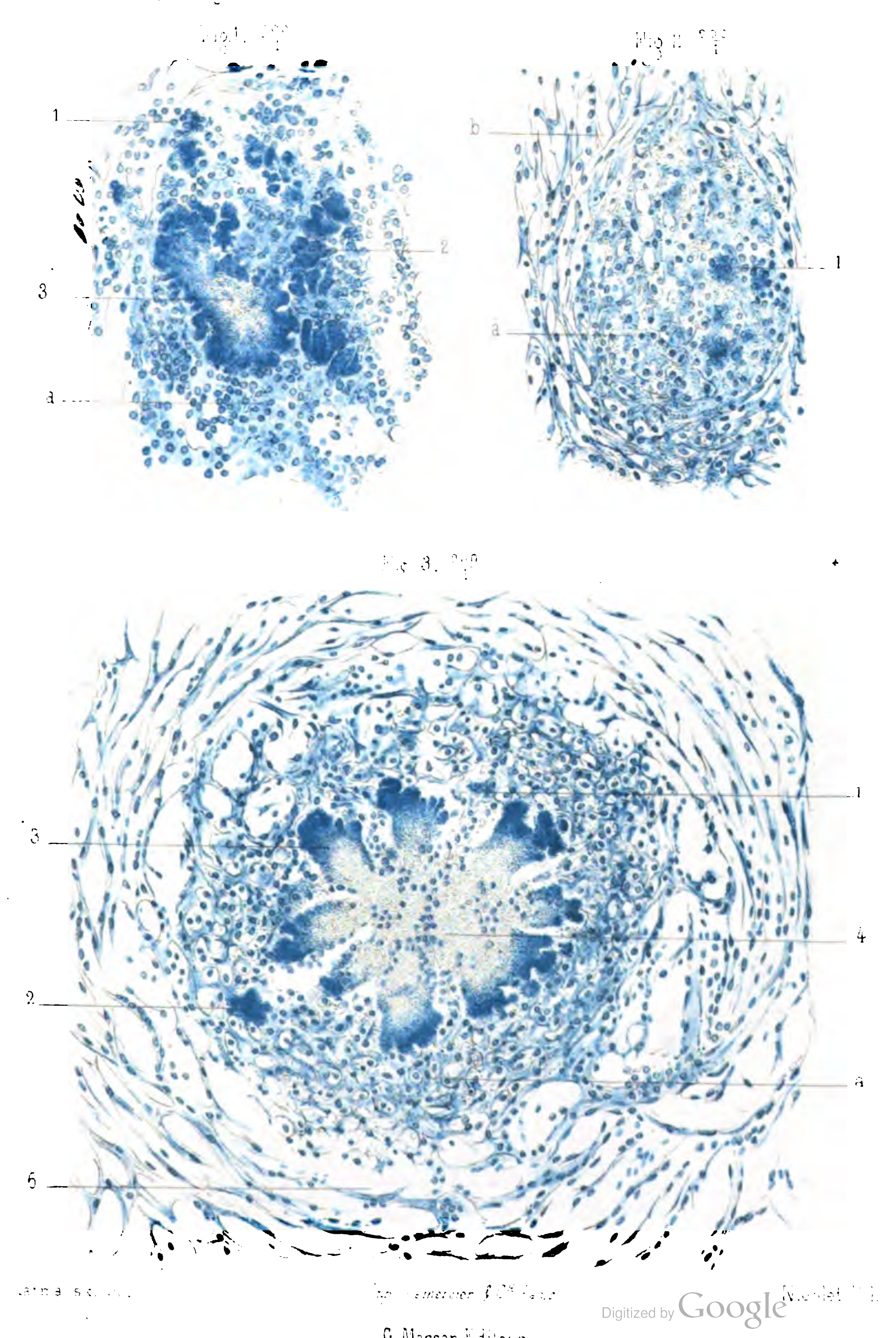
Fig. 13

Fig. 14

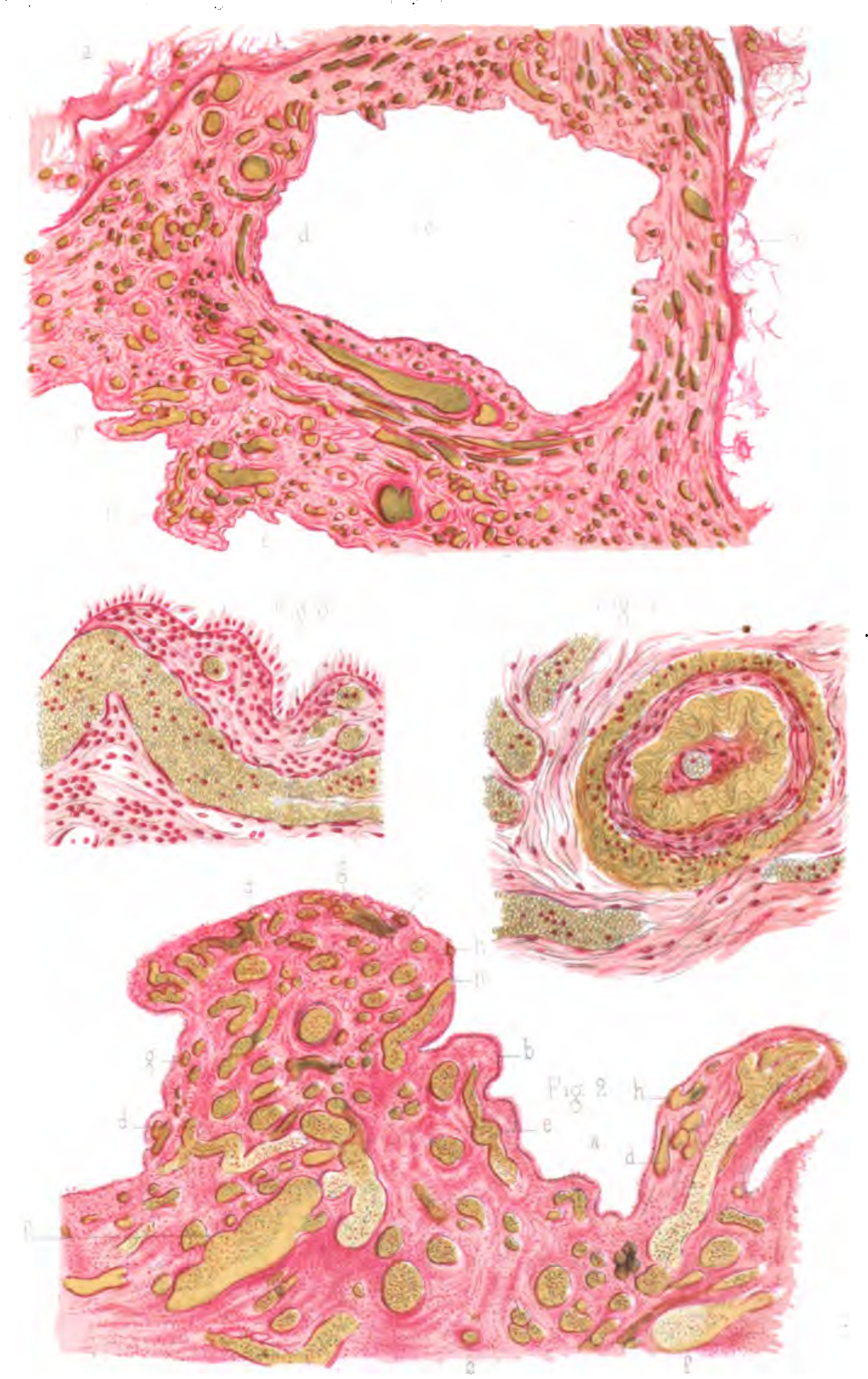
Fig. 10

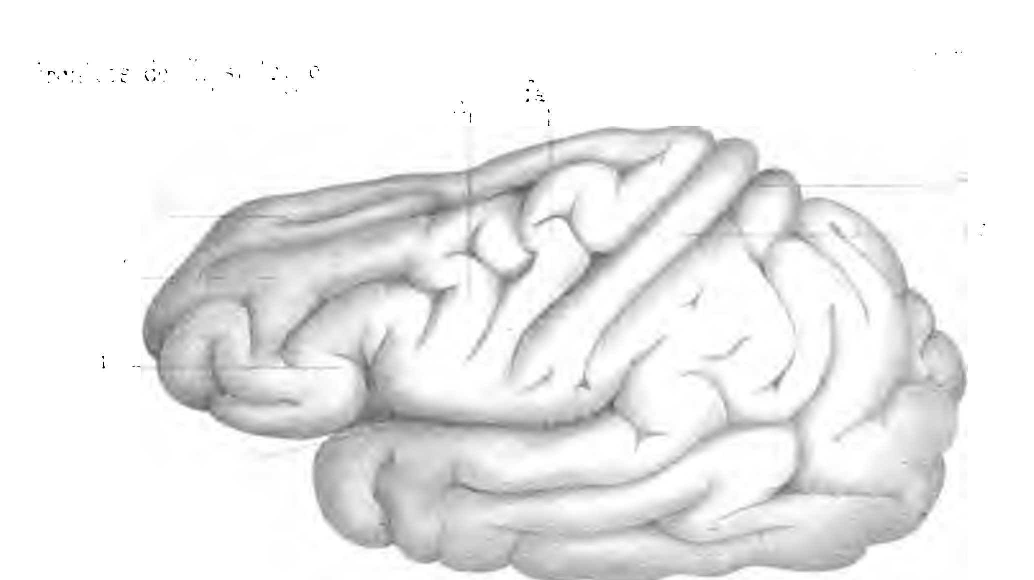
Fig. 8





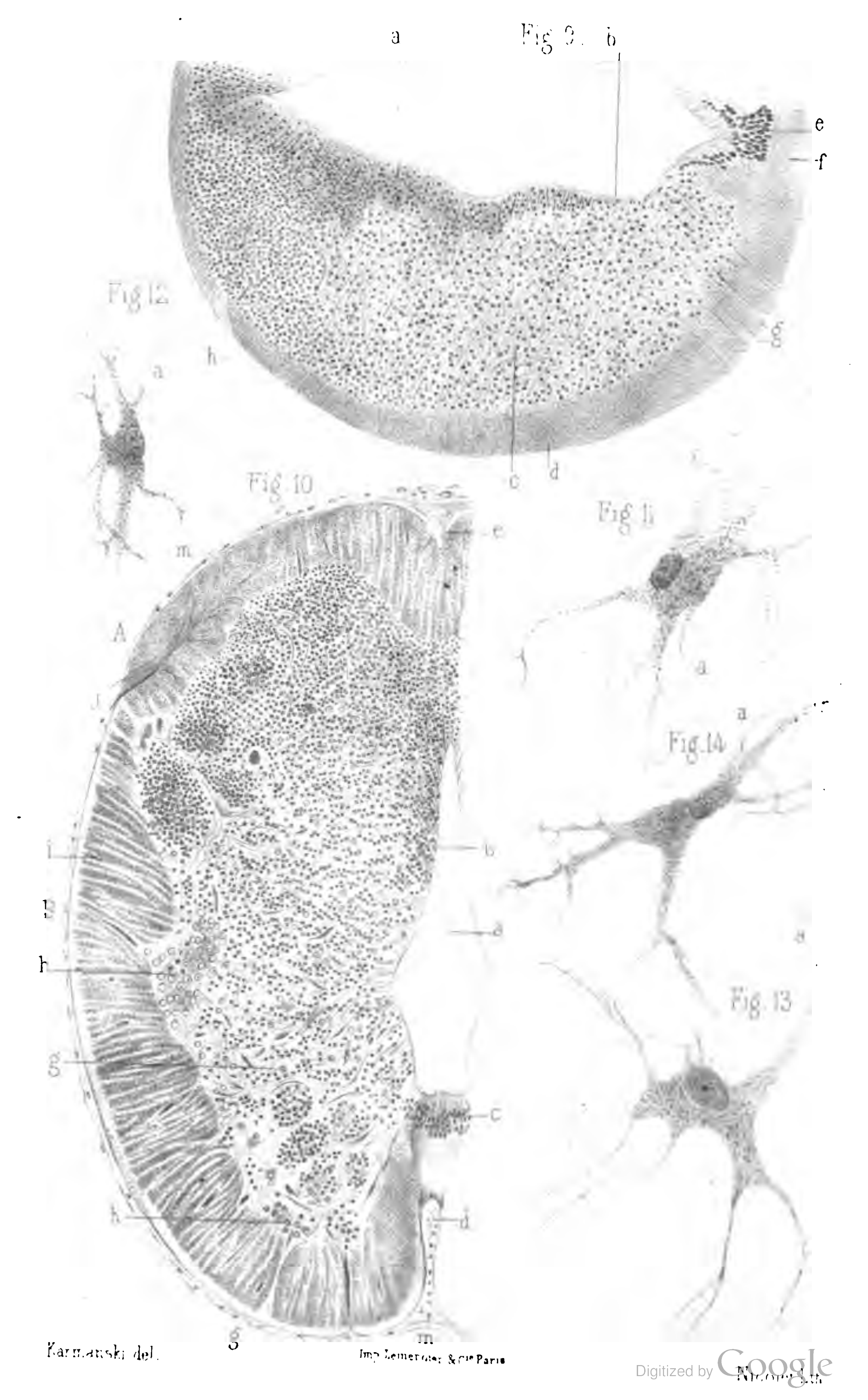
Imp. Lemercier & Cie Paris
G. Masson Éditeur


Fig. 2
h
n
b
g
d
e
h
d
f





G. Masson, éditeur



Karmanski del.

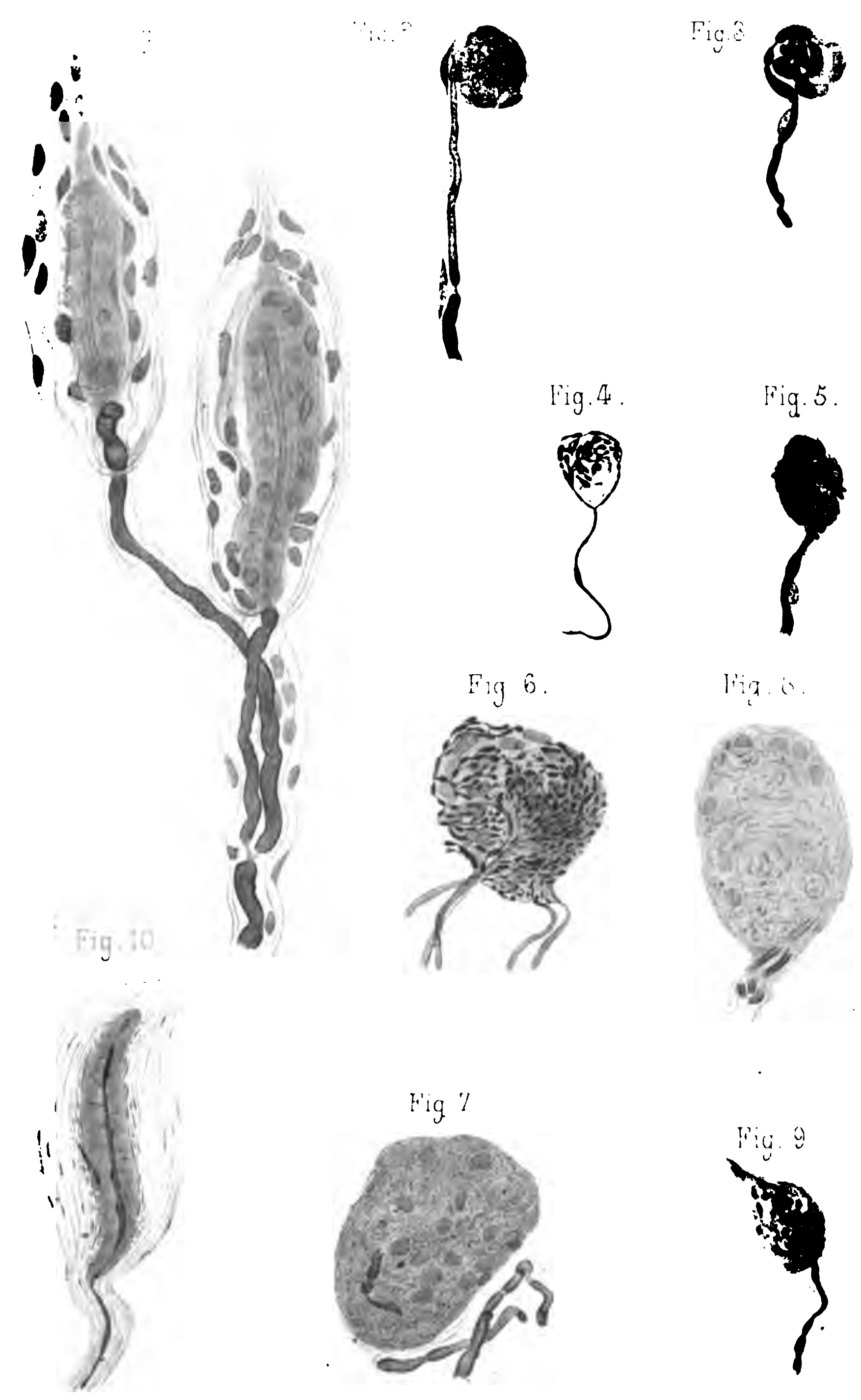
Imp. Lemercier & Cie Paris

G. Masson, éditeur.



del.

Imp. Lemercier & Cie Paris



Nicolet lith.
Imp. Lemercier et Cie Paris

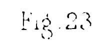


Fig. 23

Fig. 24

Fig. 21

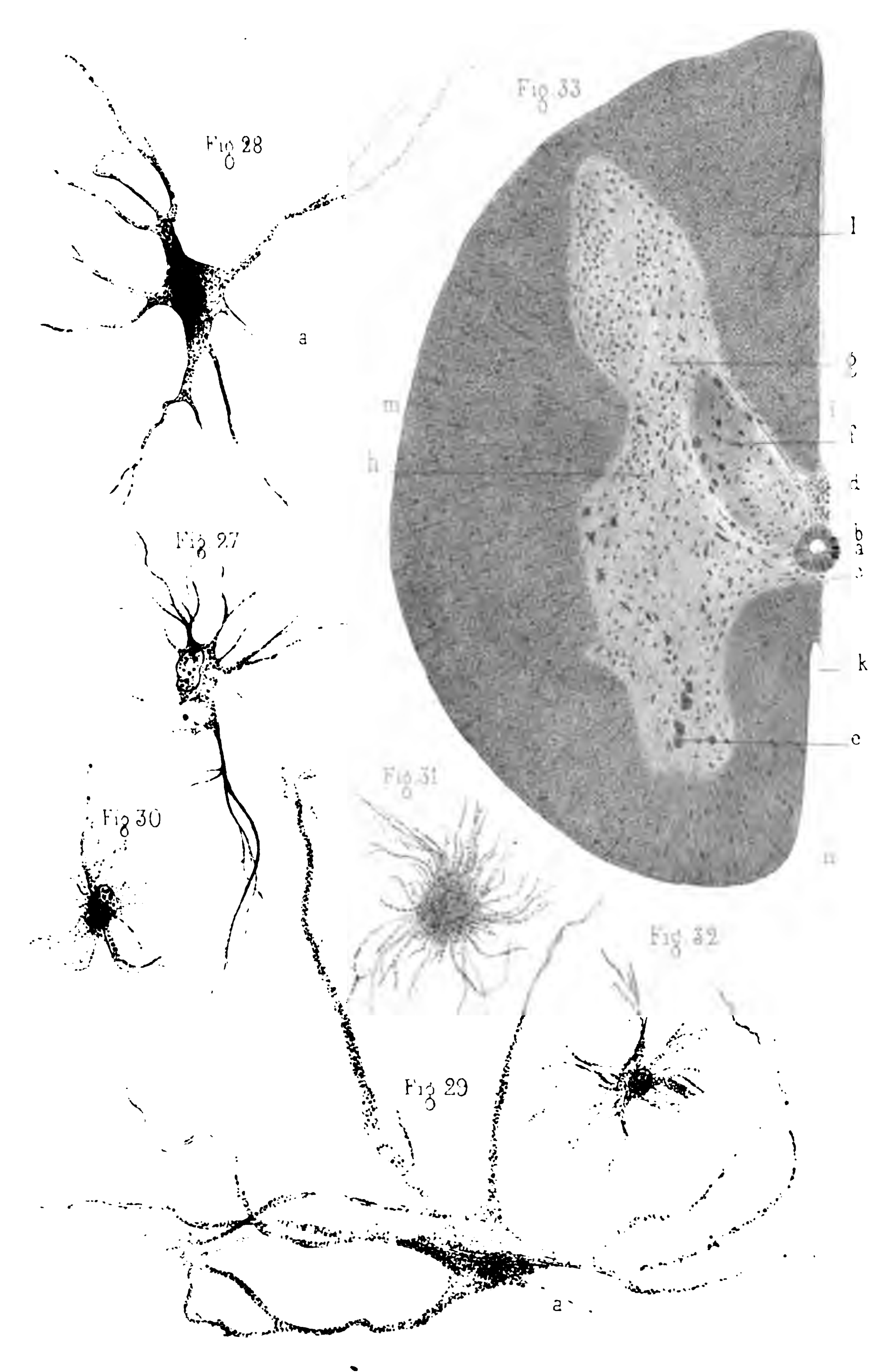
Fig. 22

Fig. 25

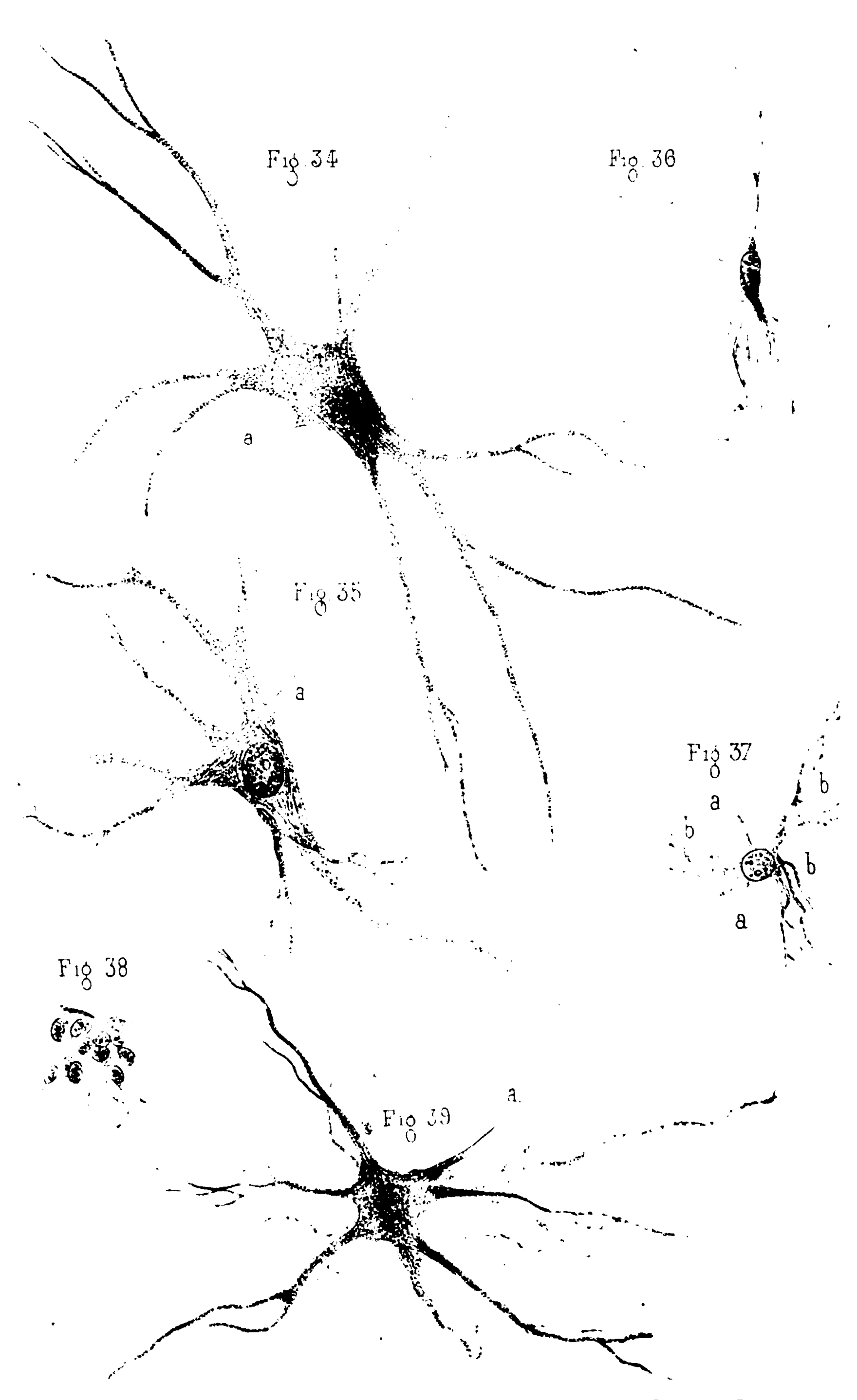
Fig. 26

...nski del. Imp. Lemercier & Cie Paris ... olet lith.

G. Masson éditeur



Karmanski del. Imp Lemercier & Cie Paris Nicolet lith
G Masson éditeur.

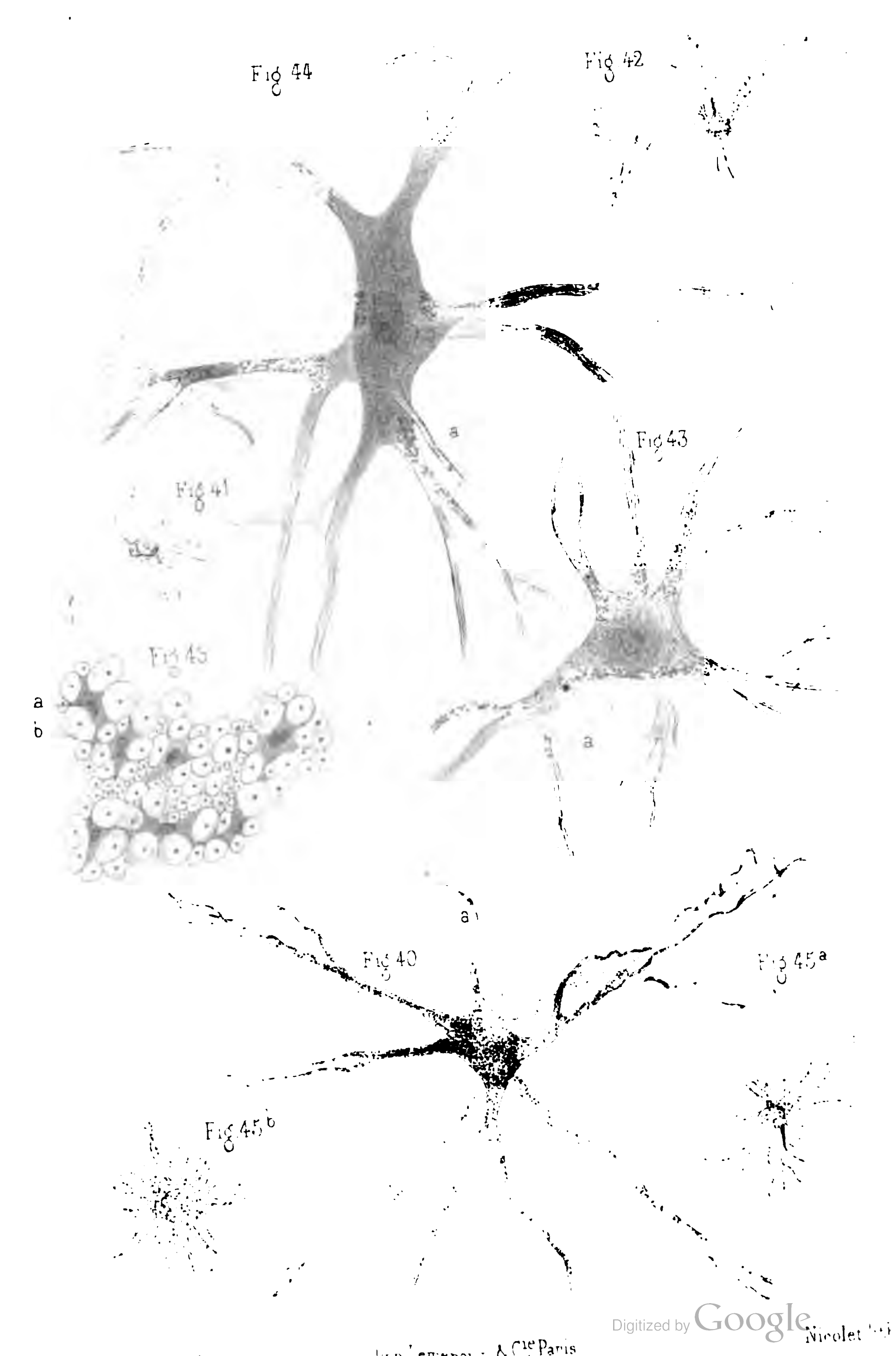


Karmanski, del.

Imp. Lemercier & Cie Paris.

Nicolet lith.

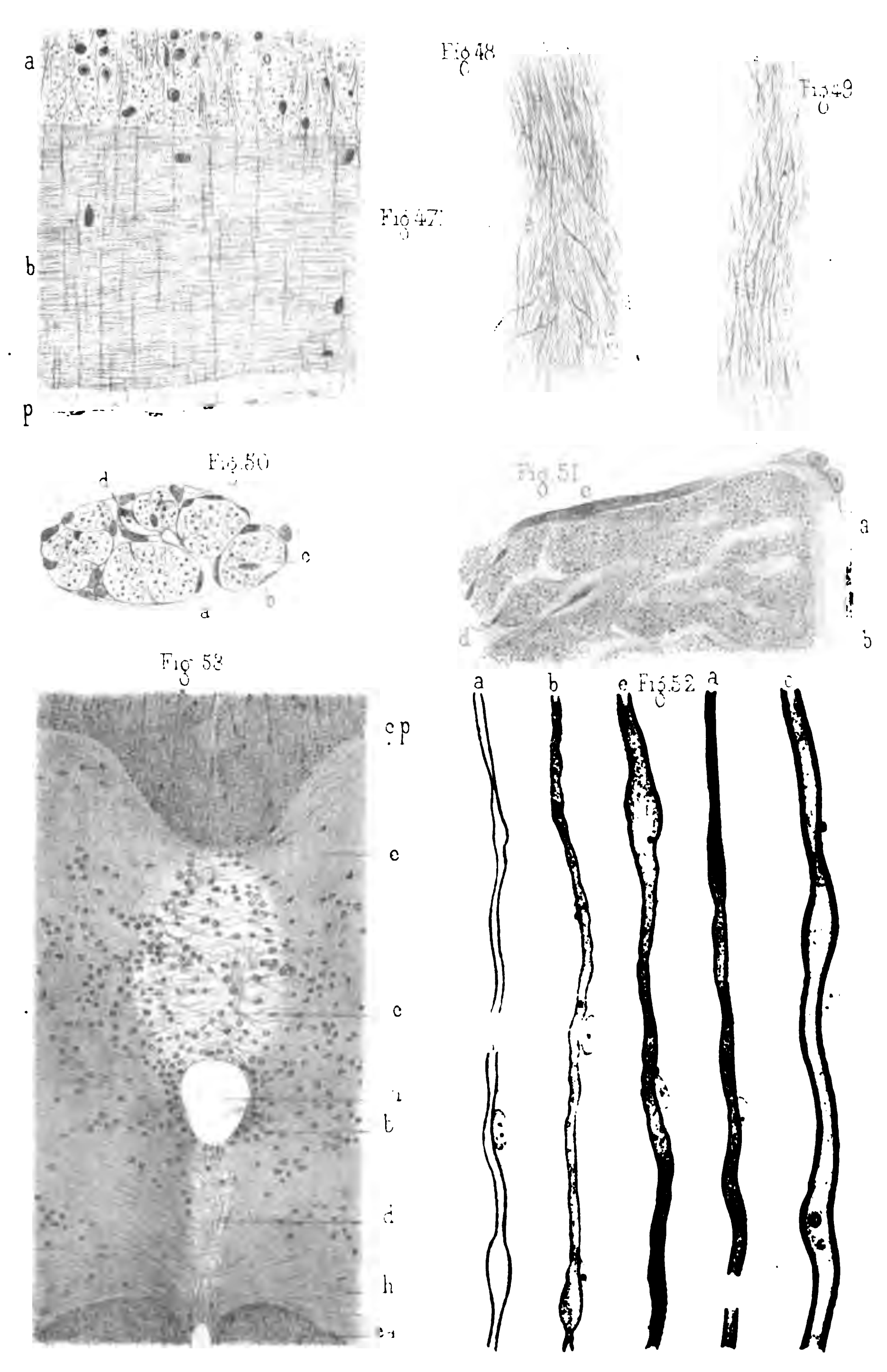
G. Masson, éditeur



Karmanski del

Imp Lemercier & Cie Paris

Nicolet



Karmanski del

Imp Lemercier & Cie Paris

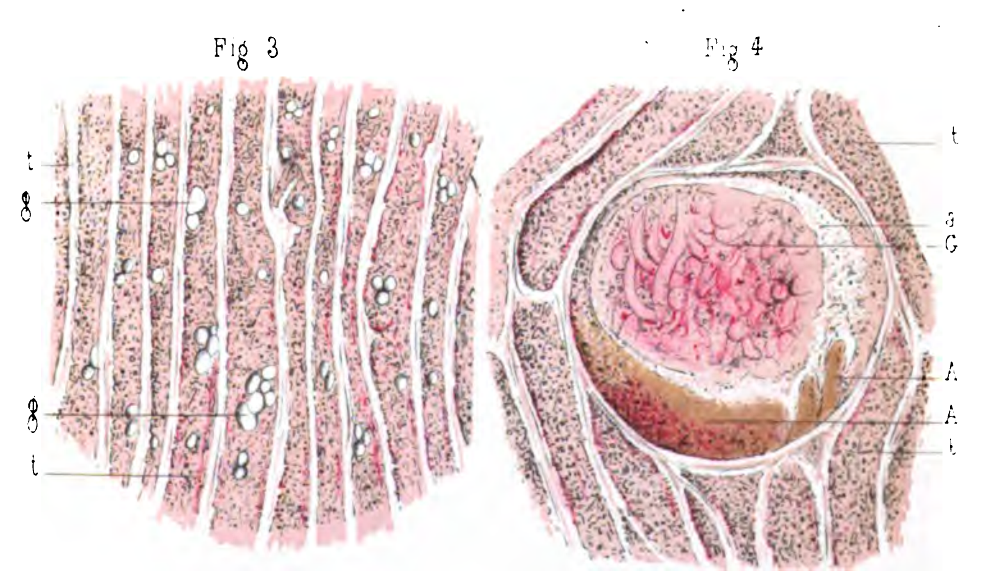
Nicolet lith

G Masson éditeur

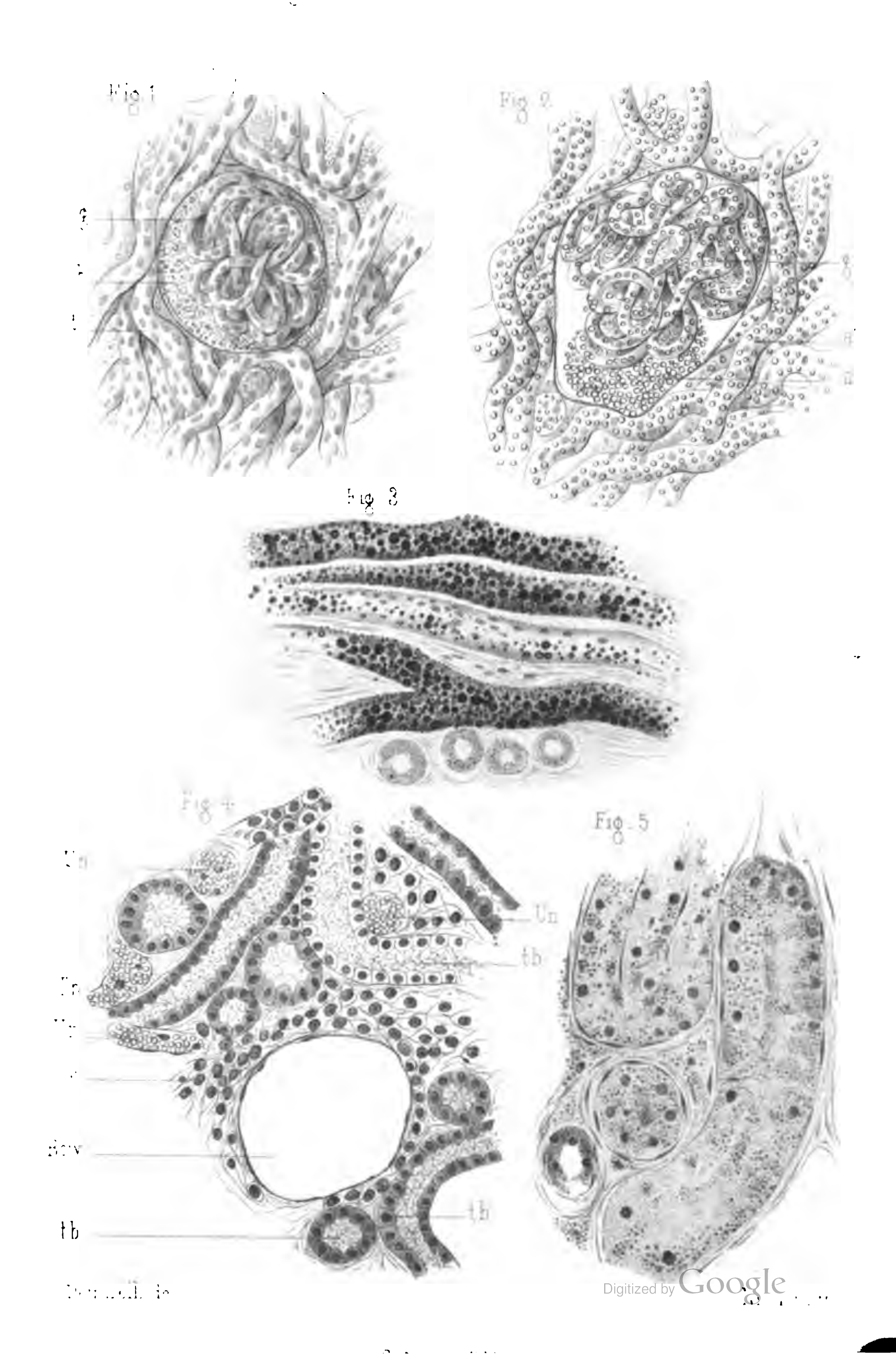
Fig. 1.

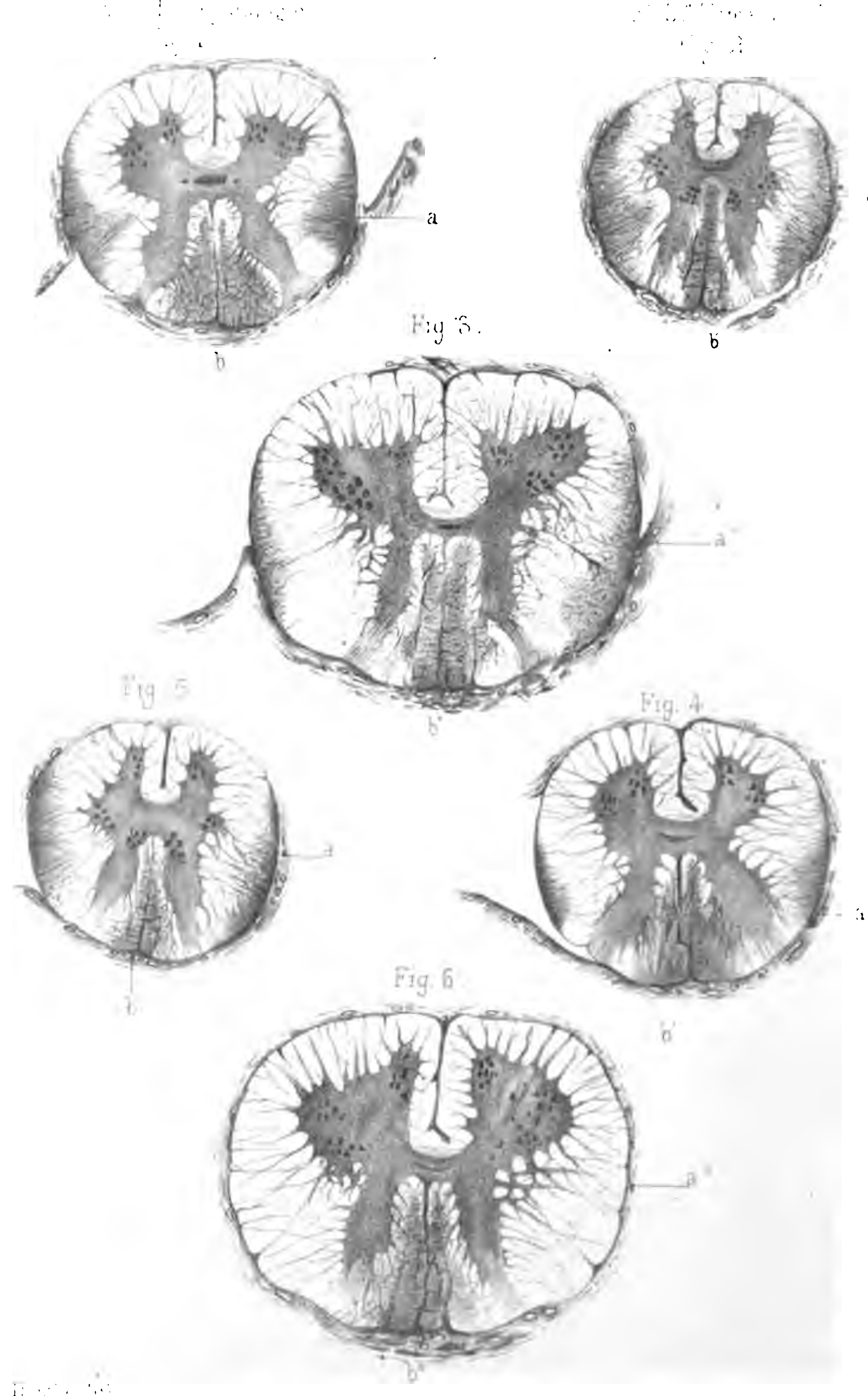
Fig. 2.

Fig. 3 Fig. 4



Am... del Imp. Lemercier & Cie Paris


Fig. 1
Fig. 2
Fig. 3
Fig. 4
Un
Un
tb
dcv
tb
tb
Fig. 5


a
b
Fig 3.
a'
b'
Fig 5
a
b
Fig. 4
a'
b'
Fig. 6
a"
b"

Laulanié ad nat del.

Imp Lemercier & Cie Paris.

Nicolet lith.

G Masson éditeur

